牛津临床肿瘤手册

OXFORD HANDBOOK OF ONCOLOGY

原著 Jim Cassidy
Donald Bissett
Roy AJ Spence OBE
主译 季加孚 沈 琳
寿成超 张珊文

热点问题的讨论

权威专家联手编著

形式简明

可阅读性强

人民卫生出版社

第1章　癌症的多学科治疗
第2章　肿瘤流行病学
第3章　肿瘤生物学
第4章　肿瘤病理
第5章　肿瘤病因学
第6章　肿瘤分期
第7章　肿瘤外科
第8章　放射肿瘤学原理
第9章　化疗原则
第10章　内分泌治疗
第11章　肿瘤的免疫治疗
第12章　癌症预防和筛查
第13章　临床试验
第14章　姑息治疗原则
第15章　癌症的社会心理方面
第16章　胸部肿瘤
第17章　乳腺癌
第18章　结直肠癌
第19章　肛管癌
第20章　上消化道肿瘤
第21章　内分泌肿瘤
第22章　泌尿生殖系癌
第23章　妇科肿瘤
第24章　头颈部癌
第25章　中枢神经系统肿瘤
第26章　皮肤癌
第27章　血液系统恶性疾病
第28章　骨和软组织恶性疾病
第29章　原发位置不明癌
第30章　副癌综合征
第31章　AIDS相关性恶性肿瘤
第32章　脊髓压迫
第33章　骨髓抑制
第34章　上腔静脉阻塞综合征
第35章　颅内压增高
第36章　喘鸣
第37章　急性失血
第38章　梗阻
第39章　生化学异常
第40章　新的治疗策略
第41章　癌症的基因治疗

《牛津临床肿瘤手册》是一本实用临床指南，覆盖肿瘤学的诸多领域，主要涉及癌肿的检查、评价、诊断、治疗及姑息处理等方面。为使重点突出，本书采用了专题的形式，详细介绍了各种临床中常见问题，包括其背景、现状及展望等。本书尤适于从事肿瘤临床和临终关怀的各级医护人员。此外，本书对从事其他学科但需处理较多肿瘤病患的医务人员也有很大裨益。

责任编辑　曲春晓
封面设计　赵京津
版式设计　马　煜
责任校对　黄燕燕

ISBN 7-117-07409-4
定　价：35.00 元

牛津临床肿瘤手册

Oxford Handbook of Oncology

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

牛津临床肿瘤手册/(英)卡色迪(Cassidy,J.)原著;季加孚等主译. —北京:人民卫生出版社,2006.3
ISBN 7-117-07409-4

Ⅰ.牛… Ⅱ.①卡…②J…③季… Ⅲ.肿瘤学—手册 Ⅳ.R73-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第003488号

图字:01-2006-0696

牛津临床肿瘤手册

主　　译: 季加孚　沈　琳　寿成超　张珊文
出版发行: 人民卫生出版社(中继线67616688)
地　　址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼
网　　址: http://www.pmph.com
E - mail: pmph@pmph.com
邮购电话: 010-67605754
印　　刷: 北京铭成印刷有限公司
经　　销: 新华书店
开　　本: 787×1092　1/32　　**印张:** 16
字　　数: 508千字
版　　次: 2006年3月第1版　2006年3月第1版第1次印刷
标准书号: ISBN 7-117-07409-4/R·7410
定　　价: 35.00元

牛津临床肿瘤手册

原著 Jim Cassidy
Donald Bissett
Roy AJ Spence OBE

主译 季加孚 沈 琳 寿成超 张珊文

审校 （按姓氏笔画排序）

孙 艳 朱 军 吴梅娜 寿成超
张珊文 李 洁 李 健 杨 跃
杨 鹭 步召德 沈 靖 肖绍文
季加孚 郭 军 高雨农 蒋国庆
潘凯枫

译者 （按姓氏笔画排序）

卫 燕 介建政 牛兆建 邓丽娟
包 全 石安辉 任婷婷 吉 喆
向生焱 朱丽红 许开宇 冷家骅
吴晓江 吴 楠 张纪锋 张 阳
张 敏 张连海 李忠武 杨 颖
陆宇晗 陆 明 陈晋峰 陈筱玲
周 军 宗祥龙 林宁晶 武爱文
范 铁 范照青 郑宝敏 姚云峰
段剑春 徐 刚 涂梅峰 崔传亮
崔 明 康 滨 梁 旭 隋国平
龚曼曼 董采萱 谢 彦 鲁志豪
熊宏超 臧师竹 燕 鑫

前　　言

癌症涵盖了多种相关疾病，影响了西方国家近 1/3 的人口。其治愈或充分姑息治疗需要多学科专家共同参与。相关著作已有很多。本手册适用于医学生、低年资医师及其他与癌症相关的专业人员阅读。

本书是一本与癌症治疗和研究相关的入门图书，力图提供充分的背景知识，以帮助读者从一些教科书和网站中寻找更详尽的信息。本书内容并非包罗万象，但确实覆盖了肿瘤学原则和常见癌症的诊治，以及肿瘤可能产生的复杂临床问题。

我们对众多参加此书编写的各方面专家表示感谢。特别感谢 Roy Spence，他为本书的编撰做出了重要贡献。

衷心希望大家喜欢此书，它将使您对癌症有更详尽的了解。

Jim Cassidy

缩 略 语

CH2-FH4	5-10-亚甲基四氢叶酸
dUMP	2'-脱氧尿嘧啶核苷-5'-单磷酸盐
dTTP	2'-脱氧胸腺嘧啶-5'-单磷酸盐
10-CHO-FH4	10-甲酰基-四氢叶酸
FudR	5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷
DHPD	二氢嘧啶脱氢酶
FdUMP	5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷-5-单磷酸盐
PALA	N-(磷酸乙酰)-L-天门冬氨酸
HGPRT	次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶
PRPP	5'-磷酸核糖焦磷酸
CDHP	5'-氯-2,4-二羟基嘧啶

(周 军 译)

目　录

第一部分　背景 ………………………………… 1
第 1 章　癌症的多学科治疗 ………………… 3
第 2 章　肿瘤流行病学 ……………………… 4
第 3 章　肿瘤生物学 ……………………… 10
第 4 章　肿瘤病理 ………………………… 31
第 5 章　肿瘤病因学 ……………………… 38
第 6 章　肿瘤分期 ………………………… 50

第二部分　治疗原则 ………………………… 63
第 7 章　肿瘤外科 ………………………… 65
第 8 章　放射肿瘤学原理 ………………… 72
第 9 章　化疗原则 ……………………… 107
第 10 章　内分泌治疗 ………………… 146
第 11 章　肿瘤的免疫治疗 …………… 151

第三部分　预防和保健原则 ……………… 163
第 12 章　癌症预防和筛查 …………… 165
第 13 章　临床试验 …………………… 177
第 14 章　姑息治疗原则 ……………… 182
第 15 章　癌症的社会心理方面 ……… 200

第四部分　常见癌症 ……………………… 205
第 16 章　胸部肿瘤 …………………… 207
第 17 章　乳腺癌 ……………………… 230

第 18 章　结直肠癌 …………………… 246
第 19 章　肛管癌 …………………… 256
第 20 章　上消化道肿瘤 …………………… 260
第 21 章　内分泌肿瘤 …………………… 281
第 22 章　泌尿生殖系癌 …………………… 290
第 23 章　妇科肿瘤 …………………… 314
第 24 章　头颈部癌 …………………… 335
第 25 章　中枢神经系统肿瘤 …………………… 353
第 26 章　皮肤癌 …………………… 361
第 27 章　血液系统恶性疾病 …………………… 366
第 28 章　骨和软组织恶性疾病 …………………… 388
第 29 章　原发位置不明癌 …………………… 401
第 30 章　副癌综合征 …………………… 406
第 31 章　AIDS 相关性恶性肿瘤 …………………… 413

第五部分　肿瘤急症 …………………… 419
第 32 章　脊髓压迫 …………………… 421
第 33 章　骨髓抑制 …………………… 426
第 34 章　上腔静脉阻塞综合征 …………………… 431
第 35 章　颅内压增高 …………………… 434
第 36 章　喘鸣 …………………… 436
第 37 章　急性失血 …………………… 438
第 38 章　梗阻 …………………… 441
第 39 章　生化学异常 …………………… 445

第六部分　未来之路 …………………… 451
第 40 章　新的治疗策略 …………………… 453
第 41 章　癌症的基因治疗 …………………… 469

第七部分　附录 …………………… 477

附录一：NCIC 常见毒性反应分级标准 …… 479
附录二：体表面积换算图 …… 495

第一部分

背景

第 1 章　癌症的多学科治疗　*3*
第 2 章　肿瘤流行病学　*4*
第 3 章　肿瘤生物学　*10*
第 4 章　肿瘤病理　*31*
第 5 章　肿瘤病因学　*38*
第 6 章　肿瘤分期　*50*

第 1 章　癌症的多学科治疗

癌症的治疗涉及到多种临床学科。随着更多有效治疗方式的出现，如放疗和化疗，癌症的治疗变得愈来愈复杂。没有一位临床医生能够治疗所有的癌症。这就要求对某一种癌症采用多学科的治疗方式。在多学科治疗队伍中，许多与临床医学紧密相关的专业，如物理治疗师、人造口护理和咨询师将起到主要的作用。同时一些不直接参与治疗但在疾病的某个阶段会起到辅助作用的人员也将参与其中，如姑息治疗。针对不同的医疗机构和不同的疾病，多学科治疗队伍的组成会有不同。但是，无论怎样，队伍里要有足够的专家为每一个病人制定可靠的治疗方案。多学科治疗队伍的功能应该包括：

- 制定诊断和分期的方案、初次治疗方案和术前术后的辅助治疗方案
- 从生理和心理上帮助病人做好抗癌治疗和随访的准备
- 提供有关治疗、预后、副作用和其他相关的信息
- 制定并实施手术、放疗和化疗
- 康复治疗
- 提供适当的随访
- 完成自根治性治疗向姑息性治疗的转变

通过如上所述的多学科治疗，病人不仅可以获得预后的改善，而且也将获得更好的功能、心理、美学和生活质量上的益处。

（隋国平译季加孚校）

第 2 章　肿瘤流行病学

遗传因素　*4*
环境因素　*4*
吸烟　*5*
饮酒　*5*
饮食　*5*
感染　*6*
日光照射　*7*
其他暴露因素　*7*

1990 年，全世界有近 780 万肿瘤现患病例，从 1970 年到 2001 年，肿瘤新发病例数增长了一倍。现将肿瘤发生的主要危险因素简述如下。

遗传因素

目前已发现的主要致癌物大都可以引起基因突变。体细胞基因表达的改变主要是由于基因突变造成，而这种改变被认为是细胞恶性转化的基础；每一种肿瘤都可能有一种、多种或很少的显性遗传易感基因，由这种高度外显的遗传易感基因所致的恶性肿瘤占总恶性肿瘤新发病例的 2%～5%。另外，由于基因多态性可以影响人体对物质的吸收、转运、代谢以及对环境中致癌物的解毒作用，因此这种遗传变异也可能是肿瘤易感性的原因。目前已有大量研究阐述了基因多态性与环境致癌物之间的相互作用。

环境因素

肿瘤的发病率在不同地区间存在很大差异。在肿瘤发病率相差悬殊的两地区间迁移的人群，其肿瘤发病率也会发生变化，并

且随着移居时间的延长而改变，另外，处于不同社会经济层次的人群，肿瘤发病率也有所不同。环境因素在 80%以上的肿瘤的病因学中发挥重要作用。准确寻找肿瘤的发病因素，依赖多学科的交叉研究，其中分析流行病学研究是必不可少的。根据分析性研究的证据，已经对由特定环境暴露因素所致的肿瘤比例进行了大量的评估[1,2]。

吸烟

烟草是引起人类过早死亡原因中最易预防的一个因素，也是已知的最重要的致癌剂。根据与吸烟发生相关的肺癌、喉癌、口腔和咽癌、食管癌、胰腺癌、肾癌和膀胱癌比例，可以估计世界范围内（全世界 25%男性和 4%女性吸烟）与吸烟相关的肿瘤占所有肿瘤发生的 15%（每年新增 110 万）。

最近的队列研究显示，吸烟等于或超过 30 年的人群会增加患结肠癌的危险，大概 25% 的结肠癌病例与吸烟有关。另外，被动吸烟也可能增加小部分肿瘤发生的危险。在发达国家的男性中，每年新增的肿瘤中有 32% 与吸烟有关，而在发展中国家，这一比例为 19%。对于有数十年烟龄的男性，其所患肿瘤中有 30%～40%与吸烟相关。发达国家女性每年新增肿瘤的 6%与吸烟有关，而在发展中国家，相应比例为 2%。

在最近几十年中，发展中国家女性烟草消耗量大量增加，如果再不加以强有力的控制，那么肿瘤也将会大大提高。虽然戒烟可以降低肿瘤的发病风险，但是推行戒烟的项目所取得的成就却非常有限。

饮酒

在口腔癌、咽癌、喉癌和食管癌的发生过程中，饮酒主要是与吸烟有协同作用。而在肝硬化（肝癌）的发生中饮酒是一个单独的危险因素，并且饮酒与乳腺和大肠肿瘤的发生也有相关性。

饮食

大量摄入蔬菜水果与喉癌、肺癌、食管癌和胃癌的发病风

险呈负相关关系，在口咽癌、胰腺癌和宫颈癌中，二者也有较弱的负相关关系。大量摄入蔬菜可降低患结肠癌的危险性，而大量摄入肉类会增加这一风险。成年期肥胖可能是子宫内膜癌的主要危险因素，并且可能增加绝经后乳腺癌的发病风险，同时可能与肾癌有相关关系。规律的体育锻炼可以降低结肠癌的发病风险。

与发展中国家相比，发达国家的生活方式更趋向于摄入少量水果蔬菜、大量摄入肉类、肥胖和缺乏规律的体育锻炼。

在发展中国家，通过避免经常食用腌制咸鱼可以使鼻咽癌的发病率降低 33%～50%。在发展中国家的食管癌高发区，普遍的营养缺乏会增加患食管癌的风险。中国林县的随机对照研究显示，同时补充胡萝卜素、维生素 E和硒可以降低肿瘤特别是胃癌的死亡率[3]。食用被黄曲霉毒素污染的食物会增加肝癌的发病率；在非洲和亚洲，每日摄入黄曲霉毒素的量减半可使肝癌的发病率降低 40%。

感染

全世界有 16%的肿瘤发生与感染有关。在发达国家这一比例为 9%，而在发展中国家为 21%。人乳头瘤病毒（human papillomaviruses，HPV）的各种亚型感染都是宫颈癌的危险因素，在发达国家与 HPV 感染相关的宫颈癌占 82%，发展中国家为 91%。HPV 有 70种不同的亚型，致癌作用最强的是第 16 和 18 亚型。81%的肝癌与乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒的慢性感染有关。

许多证据表明幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori*）的慢性感染与胃腺癌的进展之间存在相关关系，并且也有一些证据认为这种感染也与胃淋巴瘤有关。发达国家有 60%的胃癌可能与幽门螺旋杆菌的感染有关，发展中国家这一比例为 53%。

在发达国家中，60%的霍奇金病 Hodgkin's disease）可能与 EB病毒感染有关，发展中国家这一比例为 80%。在撒哈拉南部非洲，超过 90%的 Burkitt淋巴瘤与这种病毒感染有关，在北部非洲和中东地区这一比例为 80%以上，在拉丁美洲和加勒比海为 50%以下，而在其他地区这一比例则低于 25% 在非霍奇金淋巴瘤和鼻咽癌中，这一病毒的作用还很不确定。

其他可能致癌的感染包括：

- 埃及血吸虫（*Schistosomiasis haematobium*）与膀胱癌（发展中国家为 8%，发达国家为 0）
- 人类 T 细胞淋巴病毒与急性 T细胞白血病／淋巴瘤（全世界 1%）
- 人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）与 Kaposi 肉瘤
- HIV 与非霍奇金淋巴瘤
- 麝猫后睾吸虫（*Opisthorchis viverrini*）和华支睾吸虫（*Clonorchis sinenis*）与胆管癌

日光照射

1996年在哈佛大学癌症预防报告中显示：90%的恶性黑色素瘤与日光照射有关。1985 年，在世界范围的恶性肿瘤中，恶性黑色素瘤所占比例超过 1%。虽然大多认为日光照射与大多数基底细胞癌和鳞状细胞癌有关，但证据仍不确凿。

其他暴露因素

其他暴露因素所致的肿瘤比例为 5%或更少。职业暴露与肺癌、膀胱癌和血液系统恶性肿瘤有关。乳腺癌与月经初潮早、晚育和绝经期推后存在相关关系，相对危险度不高于 2.0，但这些因素与子宫内膜癌和卵巢癌呈负相关关系。

虽然多数肿瘤的发病率为城市高于农村，但是与环境污染物有关的证据却很少。在美国估计有 1%的肺癌死亡与空气污染有关。然而，在 500～2 000mSv 强度的离子射线照射下却会导致肿瘤的发生。人类通常不会暴露在如此大强度的射线下，只有日本原子弹爆炸的幸存者中大约有 1%的死亡与这种射线暴露有关。人类平均每年从各种途径接受的离子照射大约为 3.4mSv，其中 88%为自然来源，其他的主要是医源性暴露。以此外推，如果人类的暴露剂量不少于 500mSv，那么全部肿瘤的 1%～3%就可能与自然界来源的射线照射有关。超低频磁场与肿瘤的相关关系还没有得到证实

一些药物制剂（如免疫抑制剂、抗肿瘤药物和激素类制剂）也可能是致癌剂。

表 2.1　不同暴露因素所致肿瘤的百分比

暴露因素	估计百分比（%）					
	美国		美国	北欧国家		全世界
	最佳估计	范围		男性	女性	
吸烟	30	(25～40)	30	19	9	15
被动吸烟				<1	<1	
饮酒	3	(2～4)	3	2	2	
饮食因素	35	(10～70)	30	?	?	
肥胖	<1	(−5[a]～2)		<1	1	30～40
食物添加剂			1			
久坐			5			
感染	10	(1～?)	5	2[b]	3[b]	16
性行为	1	(1)				
职业暴露	4	(2～8)	5	3	<1	
围产期因素/生长			5			
生育	6	(0～12)	3			
环境污染物	2	(1～5)	2			
工业产品	<1	(<1～2)				
人造离子射线				2	2	
随机事件			2	<1	<1	
日光和紫外线照射				4	5	
医疗	1	(0.5～3)	1			
社会经济状况						
地区因素	3	(2～4)	5			
肿瘤家族史			1			

[a] 考虑到防腐剂的保护作用

[b] HPV 或幽门螺旋杆菌感染

? 尚无确切数据

参考文献

1 Doll, R. and Peto, R. (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute* 66, 1191–308.

2 Parkin, D.M., Pisani, P., Lopez, A.D., and Masuyer, E. (1994) At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *International Journal of Cancer* 59, 494–504.

3 Blot, W.J., Li, J.Y., Taylor, P.R., Guo, W., Dawsey, S., Wang, G.Q., *et al.* (1993) Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *Journal of the National Cancer Institute* 85, 1483–92.

（董采萱译　潘凯枫　寿成超校）

第 3 章　肿瘤生物学

遗传学的作用　*10*
分子生物学技术　*11*
细胞周期及其调控　*17*
肿瘤生长　*20*
癌基因与抑癌基因　*21*
细胞遗传学与肿瘤　*26*

分子生物学是通过对分子的研究来理解生物体是如何工作的。这些分子包括编码遗传信息的核酸和处理这些信息并在细胞中执行功能的蛋白。分子生物学已经广泛应用于其他科学领域，尤其是生物化学、化学、微生物学、遗传学和数学／计算机科学。

分子生物学是生物化学的发展，它更注重研究生物分子在细胞和生物体中是如何行使功能的，而生物化学注重生物分子的化学特征。为了研究生物分子的功能，需要有方便的生物研究系统，微生物学从中发挥了重要作用。在实验中经常使用酵母和细菌，原因是它们简单、廉价并且符合伦理要求。在肿瘤研究中已经有两个很好的例子：

- 应用酵母来研究细胞周期
- 应用埃希菌属（*Escherichia coli*）来研究 DNA损伤

尽管从进化的角度来看人和微生物相距很远，但是基本的细胞活动是很相似的。

遗传学的作用

分子生物学的发展很大程度上依赖于遗传学；通常人们通过遗传来研究生物体有趣的特性，从而鉴定相关基因。一旦基因被找到，就采用分子生物学方法来研究它们是如何工作的。人类遗传学的研究更注重发现什么基因发生了错误——比如遗传性疾

病。这在肿瘤研究中很明显，因为这类疾病都存在遗传易感倾向。如果易感基因被确定，我们就能够控制疾病的发展。目前已分离得到几种肿瘤的易感基因。

人类基因组计划（多实验室的合作来确定生物体全部基因的DNA序列）已经完成。下一步鉴定基因就是常规任务。将基因与某些疾病的危险度联系在一起仍有困难：因为还涉及许多其他因素(比如环境因素)。

人类基因组计划结果显示 30 000 基因的 DNA 序列。大多数基因是新基因，与已知基因无相似之处。这些蛋白的氨基酸序列是可以预测的，但目前的方法无法直接预测蛋白的三级结构。即使可以预测三级结构，但要确定新基因产物在生物体中的作用仍是很困难的。

卫生保健中的应用

- 应用基因工程疫苗、治疗性蛋白质、激素和抗体等——基本上是现有治疗手段的改良产品
- 确定新的药物靶点和治疗策略。这将来自确定疾病相关基因的研究中,以及开发某些方法来确定蛋白质序列(从 DNA 序列中来)与蛋白质功能和病理作用的关系的过程中
- 开发 DNA（或者其衍生物）药物，例如基因治疗。在胆囊纤维化等疾病中已经有了初步的结果，但要成为普遍的治疗手段还需要有相当长的路。问题在于根据基因型个体的调整以及隐私、知情权和随之而来的个人健康经济投入等问题都很重要。因为遗传危险因素一旦被确定，这些问题只有在公众、立法者、科学家和临床医师的全面而广泛的讨论中才能解决。

分子生物学技术

科学进展

所有癌症的产生都是由于调节细胞生长与行为的基因发生了变化，现在 DNA 研究在开发新的肿瘤诊断和治疗手段方面有着巨大的潜力。分子医学是把基因作为新的治疗靶点。发展应用分子技术是重新了解癌症的关键。

分子技术包括两方面：裂解产物分析和原位分析技术。

- 用细胞裂解产物分析技术，匀浆肿瘤活检物，破坏了肿瘤细胞间的空间关系［Southern Blot 分析和聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR)］ 。这就导致信息在异质性、小的亚群方面的丢失及变化的平均化。尽管如此，比起原位杂交技术定量更简单精确
- 原位技术，如：荧光原位杂交法（fluorescence in situ hybridization，FISH)，可以观察到个体细胞在组织空间内的基因构成

表 3.1 分子肿瘤学里程碑

1953	Watson & Crick，DNA 分子结构
1972	首次用连接酶生成重组 DNA 分子
1974	抗癌药 Doxorubicin 获 FDA 认证
1975	Frederick Sanger 发明 DNA 测序
1975	Southern blot 技术鉴定 DNA 片段
1976	SRC，发现第一个人类癌基因（现在已知 50 多个癌基因）
1976	Genentech，第一家生物技术公司成立
1978	抗癌药顺铂和他莫昔芬获 FDA 认证
1978	发现限制性片段长度多态性
1979	发现 *p53* 基因
1981	首次制成针对肝癌中乙肝病毒的重组疫苗
1982	生长激素过度表达的转基因鼠
1985	PCR 的发明
1986	克隆了已知的 20 多个抑癌基因中的第一个抑癌基因——视网膜母细胞瘤基因（*RB1*）
1990	启动人类基因组计划
1991	发现表达序列标签（ESTs）
1991	首次人类肿瘤（黑色素瘤）基因治疗
1992	抗癌药泰素得到 FDA 认证
1993	*hMSH2*，首次遗传性非息肉病性结肠癌基因的克隆
1994/1995	*BRCA1*/*BRCA2*，遗传性乳腺癌基因克隆
1996	首次真核基因组——酵母测序
1996	抗癌药拓扑替康得到 FDA 认证
2000	完成全部人类基因组序列的测定

表 3.2　研究工具

基因分析	分子细胞遗传学
	荧光原位杂交
	间期细胞遗传学
	比较基因组杂交
	Southern Blot 分析
	PCR
	DNA 芯片技术
RNA 分析	原位杂交
	Northern Blot 分析
	RT-PCR
	基因表达芯片
	基因表达谱
	差异显示 RT-PCR
	基因表达系列分析
	抑制消减杂交
蛋白质分析	免疫组化
	Western Blot 分析
	ELASA 分析
	酶学分析
	电泳迁移转换分析
	DNA 印记
基因功能分析	基因转染组织培养细胞模型
	转基因鼠
	基因敲除鼠
DNA 序列分析——生物信息学数据库	同源搜索数据库
	DNA 序列 GeneBank 数据库
	BLAST 序列相似分析
	基因鉴定
	样品鉴定转学因子
	DNA 结构和组成序列的整和及 contig 管理

基因分析

Southern Blot 分析

癌基因的缺失是潜在抑癌基因存在的一个经典的标志物。Southern Blot 分析用人类基因组多态性明确肿瘤细胞中的基因变化。它包括从组织标本匀浆中提取 DNA，并用限制性核酸内切酶将其消化，被消化的 DNA 用凝胶电泳按照长短来分离，然后转移到膜上与标记探针杂交，得到目的序列信息。

缺点：

- 检测变化序列的敏感性差
- 需要大量高质量的基因组 DNA
- 实验过程较长

许多缺点已被 PCR 的应用所克服，但在许多情况下，Southern Blot 分析仍是一个标准性实验。

PCR

大量的微卫星标志物资源分布于整个基因组，可用于对基因改变的定位和描述。利用引物将感兴趣的片段扩增出来，产物的长度显示基因改变的信息。

主要优点

- 快速分析
- 高密度覆盖带有标志物的人类基因组
- 自动化
- 只需少量样本

与固定组织标本的显维切割技术相结合，PCR方法还可用于研究异质性，以及区分癌组织和正常组织的独立分析中。

FISH

分子细胞遗传学的研究日新月异，比较基因组杂交（comparative genomic hybridization，CGH）和间期细胞遗传学分析等技术在肿瘤遗传学的研究中发挥了主要作用。 FISH 灵敏度较高，用于分析实体瘤基因改变，人们用此技术可观察单个细胞在组织背景中的遗传构成。FISH 使用染色体和区域特异性探针分

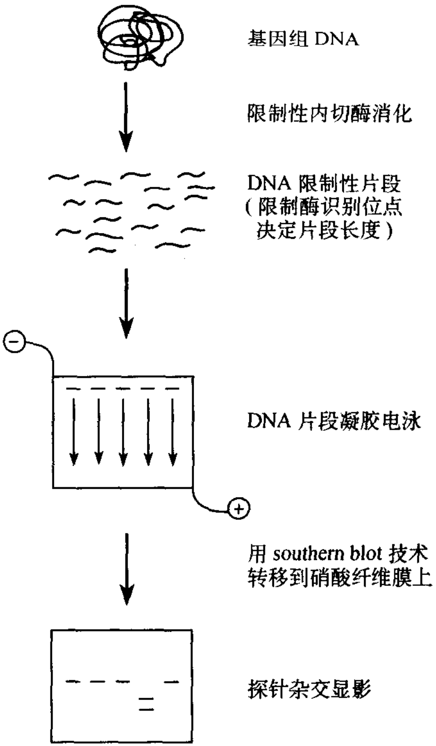


图 3.1　Southern Blot 分析

析染色体重排及基因的数量。遗传异常的细胞可以通过在间期核中的异常杂交谱检测出来。

主要优点

- 使用常规处理的病理标本
- 快速
- 无放射性

缺点是需要克隆探针。CGH使用肿瘤 DNA 作复合式探针可克服这一缺点。这样一来，CGH 检测和描绘肿瘤的基因改变，

不会受到探针选择偏差的影响。

RNA 分析

基因表达的鉴定和定量

Northern 印迹杂交法和反转录聚合酶链反应（reverse-transcription polymerase chain reaction，RT-PCR）是基因表达的常规检测和定量方法。

Northern 印迹法：是样本之间识别转录本大小和比较基因表达丰度的标准方法。在这一方法中，RNA 由肿瘤裂解物中提取，并通过凝胶电泳分离。转移到膜上后，通过探针杂交检测特异 RNA。

RT-PCR：将 RNA 首先转化为 cDNA，在 PCR 反应中，使用基因特异性引物分析特定的基因。RT-PCR 非常灵敏，但无法像 Northern 印迹法一样定量。一个补充的方法就是 RNA 原位杂交，它可以在肿瘤切片中确定 RNA 序列在细胞中的分布，从而研究肿瘤异质性和亚克隆的发展情况。

基因表达谱

Northern 印迹法和 **RT-PCR** 的局限性：每次分析只限于几个基因，而且因为要标记探针，因此基因序列必须是已知的。在一个细胞中，可以表达 10 000 到 50 000 个基因，基因表达谱可能是肿瘤特异性的。直到最近，同时检测一个细胞中数千个基因的表达是非常困难的。

SAGE：基因表达系列分析（serial analysis of gene expression，SAGE）和 PCR 及测序一样可在实验室中广泛使用。SAGE 是基于短序列标签克隆产生的基础上形成的，短序列标签是源于靶组织中提取的 mRNA。每个标签代表了一个 mRNA。所以一串序列可以说明靶组织中 mRNA 的表达和丰度。因此有可能在几周内筛查到数千个标签。在数据库中筛查已知基因，将以前未识别的序列做进一步分析。SAGE 数据是数字化的和可重复利用的。一旦得到序列信息就可以在现有数据库中反复使用和重复筛查，也可开发新的基因组数据库。

生物信息学：生物信息学是利用计算机分析生物学信息；由于分子生物学工程产生大量的序列资料，生物信息学成为肿瘤研究的一个快速发展的领域。通过网络，核苷酸序列在公共数据库

中用于同源性的比较和序列的鉴定。同时还可以鉴定基因的调控元件和基因的性质。肿瘤基因组剖析工程（cancer genome anatomy project，CGAP）的建立意味着肿瘤特异性基因表达模式数据库的建立。

细胞周期及其调控

细胞周期

体细胞周期包括两个时期：

- S期：DNA合成期
- M 期：有丝分裂期

DNA合成期与有丝分裂期的前后存在两个间隙：

- G1期：M期结束到 S期之间的间隙
- G2期：S期结束到 M期之间的间隙

新发现

在细胞周期的研究中，发现了很多促进和调控细胞周期的分子。最重要的就是周期蛋白家族（cyclin)——顾名思义，在细胞周期中其浓度变化是有规律的。cyclin 能够活化周期蛋白依赖激酶（cyclin-dependent kinases，CDKs），而 CDKs 的活化对于细胞通过细胞周期是必须的。另外，cyclin 亚单位也能够调节 CDKs 的活性，包括周期蛋白依赖激酶抑制剂（cyclin-inhibitory proteins，CKIs)。

这些复合物保证细胞周期中各个事件包括 DNA 复制以及其后的细胞分裂能得到精确的协调。另外，调控能够确保 DNA 复制的保真度和遗传信息不丢失。图 3.2 显示了基本的细胞周期的调控。

研究证实了细胞周期的失控与肿瘤直接相关。

G1-S 过渡

酶合成

G1 到 S期的过渡包括转录因子的装配和活化，进而合成 DNA 复制所必须的酶。这一过程的核心是 Rb 蛋白和 Rb 通路（图 3.3所示)。视网膜母细胞瘤蛋白 Rb及与 Rb相关的 P107 和 P130 蛋白能结合很多转录因子。转录因子的释放导致与 S期启

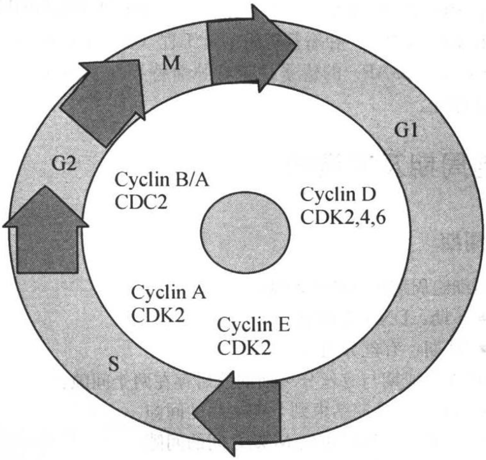


图 3.2　细胞周期基本调控

动有关的基因活化,如 DNA 聚合酶和核苷酸激酶。

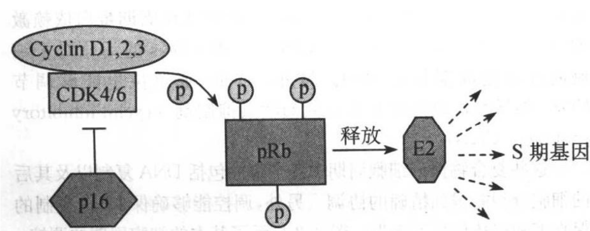


图 3.3　Rb 蛋白和 Rb 通路

细胞通过 G1 期需要 Rb 蛋白的磷酸化，释放转录因子，随后进入 S 期。Rb 蛋白的磷酸化主要是通过 CDK4 和 CDK6 调控。酶活性是通过 cyclin D 和 CKIs 水平调节的，而 CKIs 主要来自 P16INK4 和 CDK 抑制蛋白家族，尤其是 P16。

过渡的时间

当一个细胞处于G1到 S 的过渡点时，许多因素如：细胞大

小、代谢状态、生长因子可利用度和 DNA 损伤都影响着这个细胞的存活。不是所有的信号通路都已经弄清楚。但是， cyclin D 的合成及 CDK4/6 的活化已经证实与生长因子可利用度相关。这提示：在适宜的有丝分裂原存在的情况下，作为细胞感受器的 cyclin D的合成能够准许细胞进入细胞周期。

通路

cyclin/CDK 系统是发现如 DNA 损伤和细胞生长抑制这些问题的途径。其中最重要的就是 *p53* 通路，它对于 G1 期停止、细胞凋亡和基因组稳定性都起着关键作用。 *p53* 常常能使接触 DNA 损伤剂的细胞停止在 G1 期。*p53* 的活化能增强转录，从而促进 *p21* 的蛋白合成，*p21* 是一种 CKI，它通过抑制 CDK 的酶活性而阻滞细胞周期的进程。 *p53* 的上调不仅能使细胞停滞在 G1 期，还能诱导细胞的程序性死亡即凋亡。 G1 期的阻滞和凋亡是两个不同的反应，目前还不清楚谁占主导地位。 DNA 损伤程度和 *p53* 的水平可能发挥作用。

p53 是人类肿瘤中突变率最高的一个基因。 *p53* 是监控基因组完整性的关键因子，它的突变会导致基因组不稳定，从而促进肿瘤的发展。

S 期

第一步：DNA 复制的第一步是起始复合物的形成， CDK 与 cyclin 相结合，如 CDK2-cyclinA。

调节：复制状态的维持也由 cyclin/ CDK 家族成员来调节。CDKs 磷酸化一些参与延伸的 DNA 复制因子，如：DNA 结合蛋白亚单位、 RPA和 DNA 聚合酶。磷酸化贯穿 S期和 G2 期直到 M期结束。

G2-M过渡

细胞从 G2 到 M 期的过渡依赖于 CDK-cyclin 复合物如 CDC2-cyclinB 的活性。核纤层蛋白和染色体蛋白被 CDC2 磷酸化与进入 M 期所必须的几个事件相关。CDC2 活性的调节保证 M 期事件在 DNA 复制完成之后才开始。CDC2 的激活是细胞通过 S期 cyclinB累积的结果，其峰值在 G2 晚期。CDC2 通过磷酸化而失活，去磷酸化与 G2 期到 M期的过渡相关。

当G2 期细胞暴露于放射和化疗药后，其 G2期到 M期的过

渡延迟。G2期的延迟是因为细胞需要时间进行 DNA 的修复，在肿瘤细胞中 G2 期的检验点通常是不存在的。

总结

细胞周期的调控对于保持细胞的正常生理功能是至关重要的。相反，所有肿瘤细胞都存在着细胞周期的紊乱。肿瘤作为一种细胞周期疾病这种观点已经很快被接受，针对异常增殖的肿瘤细胞而设计的新药和基因治疗策略已经成为医学研究中的一个组成部分。

肿瘤生长

尽管存在偏差，但是肿瘤是以指数模式生长的。每 cm^3 的肿瘤组织包含了超过 10^8 个肿瘤细胞（许多正常宿主细胞除外），并且它们是由一个初始的转化细胞经过 30 代的增殖而产生的。在这段肿瘤生长过程中，肿瘤大小在 $1cm^3$ 以下，是检测不到的。经过 5代的增殖，其大小在 $32cm^3$ 左右，再经过 5 代的增殖，其大小将超过 1 $000cm^3$。指数生长的肿瘤从单个转化细胞到明显的快速增长期中间有一个很长的“静止期”。

肿瘤的生长率

肿瘤的生长率通常是用肿瘤体积倍增的时间来衡量的。倍增时间从几周到 1 年不等，一般是 3个月。即使倍增时间只要 1 个月，肿瘤生长从单个细胞到快速增长期之间的“静止期”至少也要几年。

肿瘤生长的细胞学基础

决定肿瘤生长率的三个因素：

- 平均细胞周期时间：人肿瘤细胞的细胞周期时间通常是 1～5 天
- 生长分数：即处于增殖状态的肿瘤细胞的比例。肿瘤细胞通常脱离细胞周期，因此生长分数通常小于 50％
- 细胞损失：肿瘤细胞的损失率是相当高的，能达到细胞总数的 90％，这也是肿瘤体积倍增时间比正常细胞长得多的原因。细胞损失主要是由细胞坏死或者细胞凋亡造成的。脱落和转移也可造成细胞损失

潜在倍增时间

用^{3}H-胸腺嘧啶和放射性标记的溴脱氧尿苷来标记增殖的肿瘤细胞可以计算除去细胞损失之外的肿瘤生长率。这样计算出来的潜在倍增时间通常不到 1 周。放疗后的肿瘤复发就是由于肿瘤细胞的快速再增殖。

治疗问题

肿瘤生长动力学影响临床治疗：

- 治疗后的复发时间很大程度上决定于细胞再增殖率
- 处于脱离细胞周期的细胞数和低生长分数限制了增殖依赖的化疗药物的效应
- 经过放疗或者细胞毒性药物处理后存活的肿瘤细胞生长速度加快。因此在同一时期，间断性的治疗比延误治疗更严重
- 肿瘤细胞的快速再增殖为加速放疗提供了基础

癌基因与抑癌基因

基因型

大多数肿瘤都是单细胞来源的，由于某个细胞累积发生了许多关键性基因的突变而导致细胞增殖失控。这些突变能导致基因功能的增强（活化）或缺失（失活）。

在肿瘤发生中功能缺失或失活的基因称为抑癌基因。在肿瘤抑制功能完全丧失（比如正常蛋白无法表达）之前，这些基因处于失活状态，因此它们的作用被认为是隐性的。

在肿瘤发生中功能增强的基因称为原癌基因，它的突变产物就是癌基因。原癌基因在控制细胞增殖和编码生长因子、生长因子受体、信号转导分了、胞浆调控分子和转录因子中发挥重要作用。癌基因的作用通常都是显性的。

细胞突变

哺乳动物细胞内经常发生 DNA 突变，其原因包括辐射暴露、代谢异常以及环境致癌物的暴露。通常体内还存在特别有效的 DNA 修复机制，确保因 DNA 碱基变化导致突变的几率不超

过 1‰。突变包括多种形式：

- 点突变(DNA 序列上某个碱基被其他碱基替换)
- 移位（由于染色体断裂和重聚导致基因重排）
- 基因扩增（基因拷贝增加）
- 缺失突变（遗传物质的丢失，包括缺失单一碱基甚至整个基因）

癌基因

许多癌基因是从转化细胞、致癌病毒以及人和动物的肿瘤组织中分离出来的。约有 20%的人类肿瘤存在 *ras* 基因突变．胰腺癌中 K-*ras*的突变格外显著，达 75%～90%。

表 3.3 人类癌基因

癌基因	主要功能	相关肿瘤	突变类型
H-*ras*	信号传导(膜偶联 G 蛋白)	黑色素瘤、结肠癌、肺癌和胰腺癌	点突变(密码子 12、13、59～61)
K-*ras*	信号传导(膜偶联 G 蛋白)	黑色素瘤、甲状腺癌、急性骨髓细胞和淋巴母细胞白血病	点突变(密码子 12、13、59～61)
N-*ras*	信号传导(膜偶联 G 蛋白)	黑色素瘤、泌尿生殖道肿瘤和甲状腺癌	点突变(密码子 12、13、59～61)
myc	转录因子(与蛋白伴侣 Max 形成异二聚体)	Burkitt 淋巴瘤、肺癌、乳腺癌和宫颈癌	移位和[t(8∶14) 75%病人]基因扩增
L-*myc*	转录因子(与蛋白伴侣 Max 形成异二聚体)	肺癌	基因扩增
N-*myc*	转录因子(与蛋白伴侣 Max 形成异二聚体)	神经母细胞瘤和小细胞肺癌	基因扩增

续表

癌基因	主要功能	相关肿瘤	突变类型
erb-B1	生长因子受体（EGF）	星形细胞瘤和鳞状细胞癌	基因扩增
erb-B2（*neu*）	生长因子受体（BGF）	胃腺癌、乳腺癌和卵巢癌	基因扩增
Src	信号传导(非受体蛋白酪氨酸激酶)	结肠癌	点突变和缺失突变（改变蛋白的磷酸化）
Abl	信号传导(非受体蛋白酪氨酸激酶)	慢性骨髓细胞白血病	重排[t(9：22)——费城染色体——bcr _ abl 融合蛋白]

抑癌基因

通过对家族性肿瘤综合征（如视网膜母细胞瘤）的观察和实验室研究（体细胞杂交实验）证实存在与癌基因不同的另一类基因——抑癌基因。在人类肿瘤中 *p53* 基因的变化频率最高。所有肿瘤中约 37%存在 *p53* 基因突变，而在肺癌和结肠癌中突变率更高。某些特殊的癌突变与特定的肿瘤发生有关，比如乙型肝炎和黄曲霉毒素相关性肝细胞癌中 *p53* 基因第 249 位密码子高发突变。

抑癌基因的产物在细胞内的功能各异，许多基因已被分离，如表 3.4 所示。

肿瘤形成的多步骤过程

癌症的发生是细胞反复受损导致突变累积的多步骤过程。结直肠癌的发生过程就是一个很好的例子（如图 3.4 所示)。单一的突变（如 APC）导致良性细胞增殖（家族性多发息肉），继而具有恶变趋势。DNA 修复基因（如错配修复基因 MMR）的突变则加速了突变累积的进程。

结肠癌的发生伴随着遗传上的改变。MMR 缺陷细胞的突变率比正常细胞高 2～3 倍——这些 MMR 突变体见于 70%以上的

表 3.4 人类抑癌基因

抑癌基因	染色体定位	主要功能	相关肿瘤
p53	17p	转录调节——针对DNA损伤或缺氧，启动DNA修复、凋亡和分化（活化*Bax*、*GADD 45*、*p 21*、*mdm 2*和*Cyclin G*；抑制*Bcl-2*、*myc*、fos和PCNA），G1/S监测点控制基因	乳癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、脑肿瘤、肉瘤和Li-Fraumeni肿瘤家族综合征
p73	1p	与*p53*功能相似，但DNA损伤并不引起产生（仅一个拷贝有功能，其他的拷贝通过印迹失活）	神经母细胞瘤
Rb	13q	核磷酸化蛋白（通过磷酸化调节重要的细胞周期调节因子E2F）	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤和小细胞肺癌
WT1	11p	调节转录和RNA剪接（在特定条件下抑制IGF-2，PDGF A链可以活化EGR-1）	Wilms瘤（Wilms' tumour，WT）
MTS1（*p16*）	9p	细胞周期调控因子（CDK4/cyclin抑制剂，使细胞阻抑在G1期）	神经胶质瘤、黑色素瘤、间皮瘤、肺癌、膀胱癌和胰腺癌
BRCA1	17q	转录调节因子（共活化*p53*，间接活化*p21*的表达）	45%家族性乳腺癌（80%～90%为乳腺癌合并卵巢癌）

续表

抑癌基因	染色体定位	主要功能	相关肿瘤
BRCA2	13q	转录调节因子（与 *RAD51* 相互作用参与 DNA 修复；有内在 HAT 活性，参与组蛋白乙酰化）	约 30%家族性乳腺癌（14%为乳腺癌合并卵巢癌）
APC	5q	与 a-catenin、b-catenin 和微管蛋白形成复合物	结直肠癌（家族性和散发性）
DCC	18q	细胞粘附分子(轴突趋化剂——netrin-1 的受体)	结直肠癌
DPC4	18q	参与 TGFb 诱导的生长抑制	胰腺癌
nm23	17q	二磷酸核苷激酶（参与细胞增殖、分化、运动（微管组装和拆卸）及生长发育）	基因缺失可增加肿瘤转移能力，乳腺癌和结直肠癌

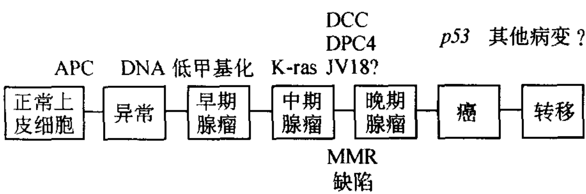


图 3.4 结直肠癌的发生过程

遗传性非息肉性结肠癌（hereditary non-polyposis colorectal cancer，HNPCC）病例和超过 65%的存在微卫星不稳定性的散发性结肠癌病例中。这些病例在整个结肠癌中占 15%～17%[1]。

细胞遗传学与肿瘤

肿瘤的细胞遗传学分析用于确定诊断和协助分类诊断，并有可能作为判断预后的指标。

1960年 Nowell 和 Hungerford 第一个把慢性髓细胞白血病与一种特殊的染色体异常联系起来。从那时起，与肿瘤有关的染色体异常的文章呈指数生长。异常可能是在结构上、数目上或两者都有之；它们可局限于某一肿瘤或者存在于多种肿瘤。有些染色体的改变对于诊断和预后有帮助，其他的意义还不明确。

命名法

自 1995年最后一次修改，细胞遗传学异常被 ISCN（international system for human cytogenetic nomenclature，国际人类细胞遗传学命名系统）描述如下：

+或一	染色体获得或缺失
p	短臂
q	长臂
del	丢失。染色体远端到断裂点的丢失或 2 个断裂点间的片段缺失
der	衍生。通过重排衍生出的染色体，重排（如果已知）应被描述
dic	双着丝粒。有 2 条染色体衍生出来的含有 2 个着丝粒的染色体
dup	复制。2 个断裂点间的染色体片段被复制
I	等臂染色体，染色体由 2 条相同的臂而不是 1 条长臂和 1 条短臂组成
ins	插入。1 个染色体的片段插入到另 1 个染色体
inv	倒位。2 个断裂点间的片段位置颠倒
t	易位。染色体远端的规定断裂点间的片段发生交换

染色体异常

- 结构异常
- 数量异常

举例：

- 慢性髓细胞白血病

——小 22 染色体（费城染色体）
- 急性髓细胞白血病
——多种细胞发生异常（80%病人）
- 治疗相关的急性髓细胞白血病
- 骨髓发育不良综合征
——50%都有染色体异常
- 骨髓增生紊乱
- 急性粒细胞白血病
——80%有染色体异常
- 慢性淋巴细胞增殖紊乱
- 淋巴瘤
——多种染色体结构和数量异常
- 成神经细胞瘤
——1 号染色体短臂缺失，N-*myc* 扩增
- 肾母细胞瘤
——多种染色体异常

侵袭步骤

肿瘤的侵袭和转移是一个复杂的、动态的和多步骤的过程：
- 肿瘤侵入基底膜
- 侵入肿瘤细胞周围的结缔组织
- 肿瘤细胞侵入血管
- 循环的肿瘤细胞滞留在远端器官和组织的血管中，肿瘤细胞从血管侵入器官
- 肿瘤细胞在组织内生长形成一个转移瘤，可能引发临床表现
- 肿瘤侵袭和转移的过程是一个细胞-细胞和细胞-基质粘附，以及基质降解逐步累积发生的过程

细胞外基质降解

肿瘤侵袭和转移过程中的几个阶段都需要细胞外基质或肿瘤细胞周围结缔组织的持续降解或破坏。细胞外基质是一个包含多种胶原蛋白、弹性蛋白、纤粘连蛋白和层粘连蛋白的蛋白混合体。细胞外基质的消化由几组蛋白水解酶完成。肿瘤侵袭和转移过程中主要的酶有：

基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）是一个参与细胞外基质降解的含锌的酶家族；确切的证据表明 MMPs 在肿瘤的侵袭与扩散中有重要作用，MMPs 在肿瘤中的表达与预后有关[2]。MMPs通常被分为胶原酶、明胶酶、间质溶解素（stromelysins）以及最近发现的膜型 MMPs。

MMPs是分泌型蛋白，以酶原形式产生，切掉 N 端的一个肽段后被活化。明胶酶，尤其是 MMP-2，看起来在肿瘤侵袭的早期发挥重要作用，因为它可以降解基底膜的成分，而其他 MMPs在肿瘤侵袭的晚期起作用膜型 MMPs 参与 MMP-2 的活化，而 MMP-2 可以活化其他的 MMPs

MMPs 的活化通过与自然产生的金属蛋白酶的组织抑制剂相互作用来调节。由于合成的、低分子量的和广谱的 MMPs 抑制剂可以阻止人类肿瘤异种移植的扩散，MMPs 的临床应用是大家感兴趣的。一些 MMP 的抑制剂正在研制用于临床。

纤维蛋白溶酶系统

尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活剂（urokinase-type plasminogen activator，uPA）是一种丝氨酸蛋白酶，催化纤维蛋白溶酶原活化为纤维蛋白溶酶，纤维蛋白溶酶是一种广谱的蛋白酶，可以反过来降解许多细胞外基质成分。纤维蛋白溶酶也可以活化 MMP-2，从而把纤溶酶系统与 MMPs 在肿瘤侵袭中的作用联系起来。

组织蛋白酶

这是一组溶酶体的蛋白降解酶，可以降解许多细胞外基质成分。在肿瘤细胞、基质细胞和内皮细胞广泛表达。组织蛋白酶可以被 uPA 活化。

细胞粘附

肿瘤侵袭和转移也表现为细胞间及细胞基质间粘附的改变。细胞与细胞及细胞与细胞外基质的粘附由许多分子调控，包括：

钙粘素

参与腺瘤性多发性息肉病（adenomatous polyposis coli,

APC）基因产物的跨膜糖蛋白，与肿瘤侵袭有关的最重要的钙粘素是 E-钙粘素，它在许多恶性肿瘤中表达下调。 E-钙粘素的丢失常与肿瘤侵袭和转移有关。

整合素

是参与细胞与基质粘附的跨膜糖蛋白整合素是许多基质蛋白的受体，包括特定类型的胶原蛋白、纤粘连蛋白和玻璃体结合蛋白。MMPs 的表达及细胞信号通路也部分由整合素调节。整合素的表达改变（通常是下调）与肿瘤细胞侵袭有关

CD44

是一个作为粘附分子的细胞表面糖蛋白。 CD44 变异体在许多肿瘤细胞表面表达。特定的 CD44 变异体拼接与肿瘤侵袭的增加有关。

血管生成

新血管的生成是恶性肿瘤持续生长和转移的重要因素。肿瘤细胞和基质细胞产生的许多血管生长因子刺激肿瘤中血管的生长。此外，已经发现一些天然的抑制血管生成的因子，最著名的是血管他丁（angiostatin）和内皮他丁（endostatin）。肿瘤中血管的生成是一个复杂的动态过程：

- 来自毛细血管或小静脉的内皮细胞增殖
- 细胞外基质降解
- 内皮细胞迁移

肿瘤内血管的生长需要与肿瘤侵袭同样的因子（例如基质降解增加和细胞粘附异常）。

新血管的生成在肿瘤细胞进入血循环中起重要作用，新生成的血管对肿瘤细胞的通透性增加。

血管生成作用为阻止肿瘤生长和转移的治疗靶点引起了广泛兴趣，天然与合成的血管抑制剂正被研究用于临床。

在特定组织的转移形成

某些组织和器官更易形成转移灶（例如肝、肺和骨），而在另一些组织中较少形成转移灶（如肾和心脏）。一些因素已被用于解释转移形成的组织特异性，包括在能够捕捉肿瘤细胞的特定器官的血管内皮中特异细胞粘附分子的表达。转移的另一特点是

转移肿瘤的休眠或潜伏现象。比如原发肿瘤的诊断、治疗和临床上出现转移癌症状之间可以有很多年。当转移癌的生长与凋亡速度平衡或者凋亡速度更快时，转移癌就出现休眠现象。

参考文献

1 Kinzler, K.W. and Vogelstein, B. (1996) The lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87, 159–70

2 Murray, G.I., Duncan, M.E., O' Neil, P. *et al.* (1996) Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Nat Med* 4, 461–2.

主要网站资源

New England Journal of Medicine: *http://www.nejm.org/collections/molecularmedicine/TOC/1.htm*

National Center for Biotechnology Information: *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/*

（任婷婷　龚曼曼　臧师竹译　沈　靖　寿成超校）

第4章　肿瘤病理

肿瘤类型　31
组织学诊断　32
肿瘤的分类　34
肿瘤的分级　35
冰冻切片检查　35
透射电子显微镜　36
免疫细胞化学　36
流式细胞学分析　37

肿瘤是一种细胞水平的遗传疾病。这种同步的或连续性病变的最终结果通常会涉及不止一个基因，使细胞发生转变并形成克隆，自主地、无目的地生长成为可检测到的肿块。这种肿块由紧密排列的细胞和多少不等的细胞基质构成，而这些密度不等的细胞外基质又由分布异常的新生血管和淋巴管构成。恶变细胞的增殖率受许多因素的影响，但其最终的特征都是侵袭、浸润到临近正常组织或通过不同途径转移到远处。

每一个胚系细胞及体细胞（大约 200 多种细胞）都可以是肿瘤发生的起始点。身体各部位发生的几百种肿瘤是由于大量的与肿瘤增生相关的基因改变所致，每一种肿瘤都有自身的自然发展史。大约 80%以上的肿瘤患者死于 12 种主要肿瘤（包括乳腺癌、肺癌、大肠及结肠癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、尿道肿瘤、子宫内膜癌、肝癌、肾癌、恶性黑素瘤、白血病以及淋巴瘤）。

肿瘤类型

肿瘤可被划分成 4种组织类型：

- 上皮来源

- 结缔组织来源
- 肌肉骨骼来源
- 神经及生殖细胞来源

良性肿瘤有着正常细胞的形态，缺乏侵袭及转移的能力。生长相对缓慢，但是有时由于其生长的部位（如中枢神经系统和喉）也会导致严重甚至死亡的后果。良性肿瘤也可以转化为恶性肿瘤(如施万细胞瘤)。

肿瘤细胞自主性增生，逃脱激素及生长因子的调控甚至达到不可预知的程度。以成熟及分化程度来做评判，这些肿瘤会显示出不同程度的形态学异常。恶性细胞的表现如下：

- 去分化（缺乏分化）
- 胞浆嗜碱性（染色体增多）
- 核仁肥大

和 或 ：

- 核仁数增加
- 有丝分裂指数增加
- 病理性核分裂相
- 细胞体积及形态的变化
- 核浆比例增加

在异型生长过程中，异常的结构及区别于正常组织的形态也会表现出来，如缺乏细胞极性。

组织学诊断

恶性肿瘤的组织学诊断是非常重要的问题。一些恶性肿瘤在以前的标准下往往被漏诊。如：

- 肾脏小细胞癌（经常因为小细胞的缘故而被错误地称为腺瘤 ）
- 高分化的“ 脂肪瘤样 ”脂肪肉瘤
- 有争议的黑色素性皮损（不典型色素痣）
- 疑难的软组织肿瘤——如异型的纤维组织细胞瘤、纤维瘤病、血管外皮瘤及脊髓发育不良症

尽管肿瘤病变诊断的不确定性近年来有下降的趋势，但是卵巢交界性的肿瘤仍然容易引起争论，在某些情况下它们被诊断为具有低度恶性潜能的（囊）腺瘤，但现在被诊断为（囊）腺瘤伴有不确定性的恶性潜能或异型增生性的肿瘤。

癌前病变也如其肿瘤自然发生的过程一样千变万化。在某些部位（如子宫颈及前列腺）癌前病变可能会持续很长的时间，而其他部位则停留较短的时间。在前种情况下，病变可以重复性地进行组织学分类甚至分级，然而，乳腺导管原位癌则需要根据细胞的分化程度进行分类和分级。其他部位依据现在的标准，只能对原位癌做出整体的判断。如：

- 支气管
- 前列腺
- 子宫颈
- 鳞状上皮被覆的大多数器官（皮肤、上呼吸道及其附属呼吸道）
- 移行上皮细胞（下泌尿道）

黑色素的原位瘤是黑色素瘤进展过程中的一种状态。不典型增生尽管概念还不是非常明确，但是已经可以很好的判断一些肿瘤的癌前病变，如喉、子宫颈及 Barrett 食管。

对一些具有恶性潜能的疾病缺乏很好的定义和可重复性的组织病理学描述，如富于细胞的子宫平滑肌瘤、伴有单克隆丙种球蛋白病的骨髓浆细胞增生、肝硬化过程中的结节状增生、不典型痣伴或多或少的异型、大的先天性皮肤痣和淋巴瘤样的肉芽肿病。

尽管克隆化是恶性肿瘤的基本特征，而这一过程发生在多种突变（基因组不稳定）导致多种亚克隆形成之前。但是克隆化在朗格汉斯组织细胞增多症（嗜酸性细胞肉芽肿）却与恶性无关。这种可治愈的、偶尔自限性的局部病变近来已被证明具有单克隆的特征。

上皮来源的肿瘤占所有肿瘤的 80% 以上，腺瘤是最普通的良性上皮肿瘤，而癌症是相对应的恶性肿瘤。癌症可以按以下标准进行分类：

- 原发灶（腺癌或 Merkel 细胞癌）
- 结构（乳头状癌和管状癌）
- 细胞外基质（促结缔组织增生的癌）
- 细胞成分（富含糖原或富含脂类的癌）
- 细胞产物（黏液癌和角化癌）
- 细胞大小（小细胞或大细胞癌）
- 细胞形状（蟹足状癌）

良性或恶性的软组织或肌组织来源的肿瘤都以增生的细胞来

命名（如纤维瘤对应纤维肉瘤，平滑肌瘤对应平滑肌肉瘤）。大多数的肉瘤可以按照系统进行分级。

中枢神经系统的肿瘤可以起源于一系列的细胞（如星形胶质细胞、室管膜细胞和神经母细胞等）。一些中枢神经系统的肿瘤组织学上是良性的（如神经节细胞瘤和中枢神经细胞瘤）；而其他的则显示出不同程度的恶性特征，经常可以观察到从低级到高级的演进过程。

在涎腺的多型性腺瘤及乳腺的纤维腺瘤中经常可以看到良性的上皮和基质交织在一起。尽管是多种细胞的表型，但是近来证明这些肿瘤有形成克隆的能力，这也佐证了全能干细胞弥散分布的假说。畸胎瘤可能是一种发育的异常，它经常发生于身体的中线以及性腺，在睾丸表现为不成熟恶性的特征，而在卵巢则表现为良性成熟的特征。

肿瘤样病变是一种非肿瘤的病变，但是有着肿瘤样的生长特征，慢性反应性炎症可能会产生容易误诊的肿瘤样病变，如软组织来源的结节性筋膜炎。其他常见的与肿瘤相类似的病变有：

- 动脉瘤样的骨囊肿
- 创伤性的神经瘤
- 血管内内皮细胞乳头状瘤
- 骨巨细胞肉芽肿
- 间皮反应性增生结节

肿瘤样病变同样还包括错构瘤（如肺和肝胆道）、局部局限性的发育错误及异位组织汇聚的迷牙瘤（如鼻神经胶质异位和副脾等)。

肿瘤的分类

肿瘤的分类依赖于组织病理学和针吸细胞学检查。新鲜或固定的组织或细胞样品及病人的资料（如现病史或既往史、手术所见和影像学资料）一同送检。对于肿瘤组织的器官或手术标本的大体描述是非常重要的，其中包括肿瘤的大小、形状、颜色、一致性、切面的外观、肿瘤与正常组织交界处（肿瘤的假包膜）、溃疡的有无、坏死和囊腔的空间等的描述。重要的组织学特征包括：

- 有丝分裂指数
- 淋巴细胞浸润程度（如乳腺髓样癌和皮肤黑色素瘤）

- 坏死的类型及程度（如乳腺癌及软组织肿瘤）
- 肿瘤组织周围有无血管的侵入（如睾丸的生殖细胞瘤）
- 肿瘤周围的病变（如萎缩性胃炎和原位癌）

肿瘤的分级

肿瘤的分级对于适当的治疗是必要的（如前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肝癌和肾癌），而肿瘤的分级有一定的规则可循。最简单的办法是在显微镜的特定区域内记数核分裂像。对于一些肿瘤而言（如黑色素瘤，空腔器官发生的癌，如膀胱、胃、子宫内膜、子宫颈和外阴等），常规应用的是显微镜下的分级结合肿瘤浸润的深度、肿瘤的厚度以及肿瘤的边缘（浸润或推挤）。

最终的病理报告应使用标准的命名法以及计算机辅助的报告系统。如果可能，保证技术质量的一些要点也应该包括在内。由于免疫、细胞遗传和分子技术突飞猛进的发展，谨慎地将一些辅助检查应用到诊断中是十分必要的。此外，建议成立贮存病人冰冻肿瘤组织及相对应的正常组织的标本库。

冰冻切片检查

冰冻切片检查对于确诊或排除恶性肿瘤，以及确定肿瘤手术切除的范围仍然发挥重要的作用。大多数的肿瘤都可以做冰冻切片，但非转移性的淋巴结肿大以及可疑的原位或交界癌（乳腺结节、息肉和卵巢囊肿）是不适合做冰冻切片检查的，对于该种情况只能等待明确的常规检查。尽管免疫细胞化学技术在不断发展，但是对于福尔马林固定组织而言，一些特殊染色仍然作为常规伊红-苏木素染色的辅助手段得以应用。具体的方法如下：

- 阿辛蓝（Alcian blue），pH 2.5，用来染上皮细胞内黏液（如产生黏液的癌）
- 过碘酸-希夫染色（Periodic acid-schiff，PAS）反应可以用来识别糖蛋白和糖原（如尤文肉瘤、牙槽肉瘤和一些癌）以及基底膜
- Romanowsky-Giemsa 全染色用以检测造血系统的增生
- 网织纤维银染法
- Stein 方法检测胆汁
- Grimelius 方法检测嗜银的物质

- 用以检测微生物的一些方法

许多酶可以通过免疫细胞化学的方法进行检测，揭示了酶蛋白的免疫特性。这些酶大多数是水化酶、氧化酶和脱水酶。

透射电子显微镜

透射电子显微镜（transmission electron microscopy，TEM）可检测的具有诊断意义的结构包括：

- 肌原纤维成分
- 神经分泌的高密度核颗粒
- 朗格汉斯细胞中的 Birbeck 颗粒
- 黑色素体
- 细胞连接
- Weibel-Palade体
- 某些病毒体（如 HPV）
- 细菌

如果将 TEM 与免疫学技术相结合，会得到更加有价值的结果

免疫细胞化学

现在已经常规采用免疫细胞化学（immunocytochemistry，ICC）技术检测组织切片中的抗原，以达到诊断的目的。保存抗原和开发有效的抗体是关键的技术前提，而在阴、阳性对照的辅助下正确地解释实验结果则是组织病理学家的责任。许多抗体（大部分是单克隆抗体）都可以在市场上买到，它们可以在石蜡包埋的材料中经过／或不经过抗原修复发挥作用。这些抗体的靶点包括：

- 结构抗原（如中间丝）
- 基质抗原
- 功能抗原（分泌产物）
- 家系抗原（免疫球蛋白）
- 膜结合抗原（受体和糖蛋白）
- 多种细胞要素

很少能有一种抗体能进行特异诊断，多数情况下一组抗体才能够提供更加可靠的信息。ICC检测还包括鉴别诊断不同种类的

恶性肿瘤，包括癌、大细胞淋巴瘤、肉瘤、黑色素瘤、儿童的小圆细胞瘤（如神经母细胞瘤）、尤文肉瘤家族（包括 PNET）淋巴瘤及一些横纹肌肉瘤。

ICC 检测的第二个应用是以恶性淋巴瘤系列为代表的，包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。它们的分型是在白细胞分类（CD）抗体的帮助下根据最近的 REAI 分类为基础的。

ICC 的另一项应用是肿瘤分期，其中包括利用相应的抗体在淋巴结、骨髓、肿瘤周围血管腔内以及手术切缘检测恶性细胞。

细胞增殖指标、有诊断意义的细胞产物及（癌）基因的蛋白产物都是 ICC 方法的目标。目前已经得到了针对嵌合基因融合蛋白的抗体，第一个被应用的就是检测恶性大细胞淋巴瘤中 t（2；5）(p23；q35) 的抗 P80（嵌合 NPM-ALK蛋白）抗体。

流式细胞学分析

流式细胞学分析主要应用于测定细胞中平均 DNA 含量（倍数性），以此评估 DNA 周期性合成的时相。此外，该项技术的应用还包括定量和定性分析细胞核、细胞浆或荧光染色的细胞表面蛋白。

经典的细胞遗传学分析对于检测持续、非随机的染色体损伤（如异位和缺失）非常有帮助，并主要应用于血液和软组织肿瘤的检测。

（李忠武　张　阳译　潘凯枫校）

第 5 章　肿瘤病因学

病毒致瘤　*38*

化学致癌　*42*

放射致癌和放射敏感综合征　*45*

激素在癌症发病中的作用　*48*

病毒致瘤

全世界约有 15%的肿瘤是由病毒引起的，主要包括肝细胞癌和子宫颈癌。这两种肿瘤分别由两种 DNA 病毒感染引起，即乙肝病毒（hepatitis B，HBV）和人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）。

其他与人类肿瘤直接相关的病毒包括：

- EB 病毒（Epstein-Barr Virus，EBV）
- 人类疱疹病毒 8 型（human herpes virus 8，HHV-8）
- 人类 T 细胞白血病病毒（human T-cell leukaemia virus，HTLV-1）
- 人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）
- 单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）
- 巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）

间接相关的病毒包括：

- HHV-3
- HHV-6

虽然病毒感染在癌变的起始阶段发挥重要的作用，但恶性表型仍需要伴有其他遗传变异才能获得。

大部分肿瘤病毒都是常见病毒，感染几率远高于相应肿瘤的发生几率，而且肿瘤的发生发展需要相关病毒的多年感染，肿瘤

的潜伏期可能持续数十年。此外，辅助因素对于病毒相关肿瘤的发展也是必要的，这些因素包括：遗传、免疫、激素和环境等。

DNA 和 RNA 病毒

人乳头瘤病毒

HPV属于双链 DNA 病毒，特异性感染鳞状上皮细胞。人乳头瘤病毒是一个庞大的病毒家族，已鉴定出的基因型超过 70 种。只有角质细胞才会感染这种病毒。该病毒已经进化形成一种独特的复制模式，可随分化鳞状上皮微环境的改变而改变其感染、复制、衣壳合成和颗粒组装等步骤。

HPV 与肿瘤：

- 皮肤疣 ——HPV 1/2型
- 肛门疣——HPV 6/11 型
- 宫颈癌——HPV 16、18、31、33和 35 型
- 肛门肿瘤
- 外阴肿瘤
- 阴茎肿瘤

令人信服的流行病学研究已经表明宫颈癌的病因包括病毒感染，而纵向研究表明高分化宫颈内皮细胞瘤（cervical intra-epithelial neoplasia，CIN）是侵袭性癌变的前奏。生殖器疣与宫颈癌的流行病研究结果相同。此外，宫颈涂片显示：HPV 能诱导宫颈细胞异常增生。PCR法显示在高分化 CIN 中可发现高危的 HPV病毒类型，而在其他类型的鳞状内皮损伤中也有类似的结果，例如 PIN（阴茎内皮细胞瘤）、AIN（肛门内皮细胞瘤）和 VIN（阴户内皮细胞瘤）。

研究表明：HPV 阳性宫颈癌中存在病毒 DNA 的合成；在这种病例中 *e6* 和 *e7* 基因通常高表达，而由高危型 HPV的 *e6* 和 *e7* 基因编码的这两种蛋白是肿瘤相关蛋白。*p53* 是 E6 蛋白降解的靶点，而 E7蛋白则使 Rb蛋白失活。相反，由低危型 HPV 6/11 编码的这两种蛋白在上述功能方面则活性很低。

不同类型 HPV 在其他肿瘤如食管癌、喉癌和口咽癌中的作用有待进一步确定。流行病学证据显示，HIV感染者患 HPV相关肛门生殖器肿瘤（男性为肛门癌，女性为宫颈癌）的几率比正常人高。

HBV 和丙肝病毒

HBV 是一种有 3 000碱基对的小 DNA 病毒，初次感染会产生急性乙型肝炎或亚临床感染，大多数个体感染后都会清除病毒并产生终生免疫；有 5%的个体不能清除病毒，会发展成终生持续病毒感染，并导致广泛肝细胞损伤，最终形成慢性持续性肝炎或慢性活动性肝炎。慢性乙肝病毒感染会使肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的发病几率增加 100 倍。

肝细胞损伤可能会引发肝细胞的增殖反应，这种反应会随着时间增加细胞突变的发生几率，并最终导致突变细胞逃脱正常细胞的生长控制。但是，肝细胞癌也会发生在未硬化的肝中，这表明存在另一种发病机制，例如存在一种特异的 HBV癌基因。未证明的候选基因包括 *ORF X* ，这种基因编码一种小分子量调节蛋白可能会与 *p53* 结合并使其失活其他可能的机制包括病毒基因组整合，但是目前仍没有整合病毒的编码位点被报道过。

丙肝病毒（hepatitis C，HCV）是一种单链 RNA病毒，初次感染会导致急性丙型肝炎。 HCV 感染也与肝细胞癌的发展有关。

疱疹病毒

EB 病毒是一种地方性淋巴细胞疱疹病毒。口咽上皮原发感染会引发喉炎，随后产生 B淋巴细胞浸润这种病毒感染会导致淋巴组织和 B淋巴细胞的终生潜伏感染。一些 EB病毒编码蛋白具有致瘤潜力（如 EBNA1 和 LMP1）。T 细胞监视系统会限制这些蛋白的能力．这种能力使细胞生长／凋亡失调并最终导致淋巴细胞增殖紊乱。

与 EB 病毒相关的人类肿瘤包括：

- 地方性 Burkitt 淋巴瘤（Burkitt's lymphoma，BL）
- 非地方性／散发 Burkitt 淋巴瘤
- 未分化鼻咽癌（undifferentiated nasopharyngeal carcinoma，NPC）
- 霍奇金病
- 免疫抑制宿主的淋巴细胞增生疾病和免疫母细胞淋巴瘤

地方性 Burkitt 淋巴瘤

大多数地方性 Burkitt 淋巴瘤中含有 EB病毒 DNA 序列。此

外，疟原虫 P. falciparum感染也会随之出现。疟疾感染可能会抑制细胞毒性 T细胞的功能，使病人细胞毒性 T 细胞相对缺乏，引发 EB病毒感染逃脱 T 细胞监视。EB病毒在非地方性和 AIDS 相关的 Burkitt 淋巴瘤中的作用很复杂，没有定论。 EB 病毒 DNA仅在 10%～15%的非地方性 Burkitt 淋巴瘤和 50%的 AIDS 相关 Burkitt淋巴瘤中检测到。与同种异体移植受体或 AIDS病人的慢性免疫抑制有关的免疫母细胞淋巴瘤以及未分化鼻咽癌中都含有 EB 病毒 DNA 序列。在霍奇金病中，约有 50% 的肿瘤含有 EB病毒感染细胞，而且 EB 病毒基因组出现在这种肿瘤的 Reed-Sternberg细胞中。

Kaposi 肉瘤

Kaposi 肉瘤（Kaposi's sarcoma，KS）通常与 AIDS 相关，但最早是出现在地中海、中东和东欧地区的老年人中，即所谓经典的 Kaposi 肉瘤。Kaposi 肉瘤也出现在慢性免疫抑制的器官移植受者中。在 HIV 感染群体中，存在 Kaposi 肉瘤发病差异。其中 HIV 感染的同性或双性恋男性的发病率最高，而 HIV 感染的血友病人只有少数患有 Kaposi 肉瘤，这表明在 Kaposi 肉瘤发展过程中有一种性传播物质在起作用。

PCR 实验发现疱疹病毒样 DNA 出现在 AIDS 相关的 Kaposi 肉瘤中。这些序列不是人源的，且与 γ疱疹病毒、EB病毒和猿疱疹病毒（simian herpes virus，HVS）序列相近。这些疱疹病毒样 DNA 出现在全部 Kaposi 肉瘤组织中，被认为代表一种新的疱疹病毒，HHV8 或 Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒（KS-associated herpes virus，KSHV）。这与早期流行病学研究结果相符，即 Kaposi 肉瘤的发展过程中存在一种传染性物质。与 EB 病毒一样，HHV8是淋巴营养性，也能从外周血单核细胞和两种淋巴细胞增殖病（罕见体腔淋巴瘤和多中心 Castleman 病）中鉴别出来。

逆转录病毒

流行病学和分子生物学资料表明 HTLV-1 是成人 T 细胞白血病（adult T-cell leukaemia，ATL）的病因。ATL有白血病和非霍奇金 T 细胞淋巴瘤两种形式，伴有恶性器官浸润、免疫缺陷、淋巴结病和高血钙症等特征。 HTLV-1 还与一种慢性非恶性疾病即热带强直性下肢瘫痪有关。 HTLV-1 易于感染 CD4＋

人 T细胞，导致被感染细胞转化。

人类免疫缺陷病毒

有些特异性的肿瘤与 HIV感染相关，然而这种相关性并非源于 HIV病毒的直接致瘤作用，而是慢性免疫抑制的结果。患者体内病毒相关肿瘤漫长的自然发展过程因 HIV 感染而加快，这是免疫监视失效的结果。

化学致癌

化学致癌物是引发癌症的一种主要原因，它能被某些生活方式，如吸烟、在社区和工作场所的化学暴露和服药等所诱导。化学致癌是一个多阶段的过程。

起始和促进

当细胞最初暴露于一种致癌剂时，遗传致癌物与 DNA相互作用，形成加合物或者诱导 DNA 发生化学改变，DNA 加合物最终通过诱导点突变、缺失和染色体易位等形式造成 DNA损伤。但参与调节细胞增殖或分化的基因（如癌基因和抑癌基因）发生改变时，就会导致细胞恶性转化。

大部分化学致癌物是通过代谢活化而产生终致癌物的。代谢通常是由细胞色素 P450 来介导。但在 P450水平较低的组织和器官中，前列腺素合成酶或脂酶合成酶的过氧化物酶组分也可活化代谢过程。参与代谢的酶类主要存在于进入机体的通道上——呼吸道、胃肠道和肝——但代谢可能会出现在其他某些部位，导致器官特异性肿瘤。

细胞色素 P450 包括多种异构体，每种都有特异的底物选择性。活化和解毒酶类的活性和底物特异性在器官、个体和种属间都存在差异，从而导致了器官和种属特异的致癌过程。如果受影响的细胞不死，也不能通过 DNA 修复变回正常细胞，那么癌变的起始阶段就会因细胞复制而变得不可逆。

处于起始阶段的肿瘤细胞带有基因型和表型的改变，可能会保持很长时间的休眠状态。直到出现一种促进剂，可能是众多化学物质中的一种，才能使这些细胞转变成真正的肿瘤细胞。促进是可逆的，所以对于一个处于持续复制状态的起始肿瘤细胞，必须持续暴露于促进剂下。四氯化碳是一种众所周知的启动子，会使动物发生

肝癌激素也可作为促进剂，如甲状腺激素是甲状腺癌的致癌促进剂。与起始阶段相同,癌变的进展阶段也是不可逆的过程。

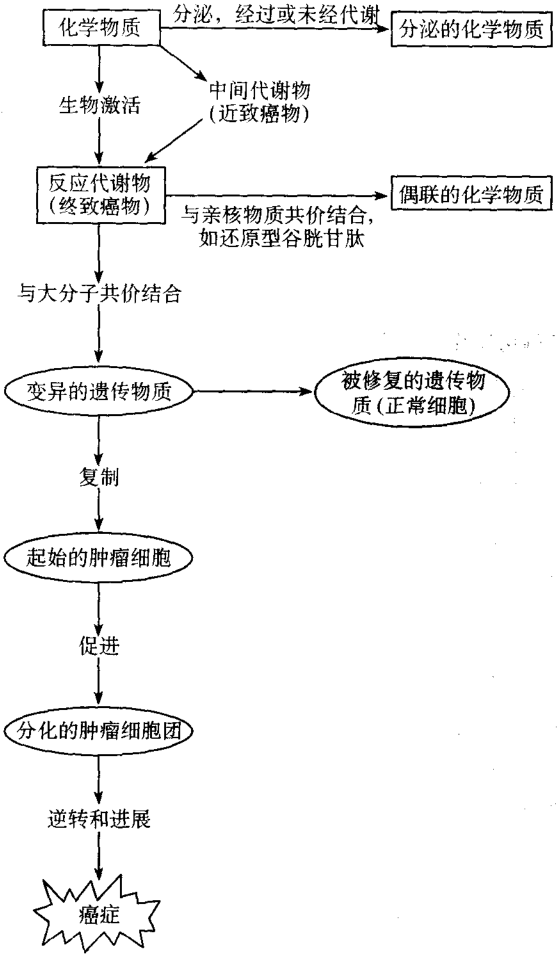


图 5.1　基因毒性致癌剂和癌症的诱导

表遗传致癌物

表遗传致癌物并不损伤 DNA，但会通过非基因毒性机制在较晚的阶段发挥作用。它们常常是促进剂，其作用模式是通过诱导细胞分裂来完成的，它们可能是促有丝分裂剂、细胞毒性物质或免疫抑制剂。

过氧化物酶增殖剂是一类有趣的表遗传致癌物。它是一组异源化合物，包括 fibrate类降脂药物和可塑剂如 2-（2-乙基己基）邻苯二甲酸盐和 2-（2-乙基己基）己二酸盐。它们能增加鼠肝细胞的超氧化物酶体数目，也能增加鼠肝 DNA 合成和细胞增殖。但在人类中未见上述作用，可能是因为过氧化物酶增殖剂活化受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）的表达量较低的缘故。

接触化学致癌物质

存在接触工业化学致癌物质风险的工种包括：

- 染色和纺织工人（奈胺类）——胆囊肿瘤
- 橡胶工人（苯酚）——骨髓肿瘤
- 塑料和杀虫剂工人
- 石棉工人——肺癌和间皮瘤

在化学致癌中至少有 2/3 是由于生活方式引发的肿瘤。烟草中含有多种致癌物，在多种肿瘤特别是肺癌、喉癌、食管癌和膀胱癌中肿瘤的发病率与吸烟量直接相关。而在其他致癌物如石棉和放射性矿石等引发的肿瘤中，吸烟也有很重要的协同效应。

处理食物时，加热会导致多环烷类和异环胺类物质的形成。其中在做肉时形成的 MeIQx 和 PhiP 是强烈的基因毒性物质。黄曲霉素 B_1 对啮齿类动物是一种有效的肝致癌物，在黄曲霉菌广泛感染食物的地区，人肝癌的发生率较高。

服药

化学致癌也可能是由服药造成的。一个早期的例子是在怀孕期间服用大剂量乙烯雌酚（一种人工合成雌激素）的母亲所生的女孩有一小部分会得阴道细胞癌。以前用于治疗肿瘤的某些烷化剂现在发现是致癌的。化疗后第二种肿瘤的产生令人震惊； N-乙酰转移酶（NAT）是一种能使芳香胺类失活的偶联酶。

在一组接触芳香胺类的工人中，缓慢乙酰化者比快速乙酰化

者存在更高的癌症发生危险性。 NAT2 快速乙酰化和食用油炸肉类是一种结肠癌发病的混合危险因素。

表达最广泛的谷胱甘肽基因 *GSTM 1* 具有多态性,存在四种常见的表型约 45%的人群拥有缺失 *GSTM 1* 0* 等位基因纯合子，不表达 *GST* 的比率在不同国家和民族间存在差异。*GSTM 1* 0* 纯合子更容易患多种恶性疾病；在肺癌病例中，这种易感性只在轻度吸烟者中发现,证明遗传和环境因素间存在相互作用。

防癌化学物质

- 硒
- 抗氧化维生素（如维生素 E）
- 饮食
- 吲哚衍生物，香精，蜘蛛兰属结构相关化合物
- 绿茶

放射致癌和放射敏感综合征

离子射线会损伤细胞内物质，特别是 DNA。它通过与细胞内的分子物质如水、铁离子和氧气作用产生自由基，而这些自由基会与 DNA 反应导致双链、单链断裂、碱基缺失和突变。这些不可修复的损伤结果包括：

- 转录失败
- 产生突变或截断蛋白
- 细胞周期阻断
- 细胞死亡

对整个机体的影响有：

- 衰老
- 致癌
- 器官丧失功能

放射诱导损伤的修复对细胞完整和功能至关重要。细胞 DNA 损伤反应缺陷会导致一系列综合征，即基因组不稳定性紊乱。这些病症有共同表型，如：癌症早发倾向、免疫缺陷和对 DNA 损伤物质如离子射线和烷化剂敏感等

放射致癌

原子弹爆炸引发的癌症包括：

- 白血病
- 乳腺癌
- 胃癌
- 肺癌
- 甲状腺癌
- 皮肤癌

在分子水平，这些癌症的启动因素是抑癌基因和原癌基因的突变，会导致目的蛋白功能的异常丧失或获得。某些遗传综合征（如遗传性视网膜母细胞瘤）与在放疗局部发生第二个恶性肿瘤的危险性增加有关。

放射敏感综合征

共济失调性毛细血管扩张征

共济失调性毛细血管扩张征（ataxia-telangiectasia，AT）是一种常染色体隐性遗传病，其特点有：

- 毛细血管扩张（特别在延髓结膜）
- 进展性小脑共济失调
- 早老
- 不稳定免疫缺陷

AT患者的癌症（通常是淋巴瘤和白血病）早发，而且对放疗过敏感。

AT缺陷基因，ATM 已被鉴定和克隆出来了。它位于染色体 11q22.23，长约 150kb，包含 66个外显子。此基因编码一种3056个氨基酸的蛋白质，分子量为 350kDa。这种蛋白的功能是检测氧化性 DNA损伤和 DNA 损伤信号转导。

NBS综合征

NBS（Nijmegen breakage syndrome）是一种非常罕见的疾病，表型特征为：

- 鸟型脸
- 免疫缺陷
- 生长迟缓
- 癌症早发

NBS 基因已被克隆，位于染色体 8q21，编码 85kDa蛋白，即 *p95* 或 *nibrin*，在同源重组中发挥关键作用，同源重组对双链

断裂修复非常重要。

布卢姆综合征

布卢姆综合征（Bloom's syndrome，BS）的特点为：

- 生长迟缓
- 免疫缺陷
- 癌症早发

BS患者的细胞发生细胞遗传异常，特点是姐妹染色单体交换数目增加以及体外对离子放射和烷化剂的敏感性增加。

*BS*基因已被克隆，位于染色体 15q26.1，编码 150kDa蛋白，包含功能为 DNA螺旋酶（对于 DNA 复制、重组和修复很重要）的结构基序。

Fanconi 贫血

虽然不是严格意义上的放射敏感综合征，但 Fanconi 贫血（Fanconi's anaemia，FA）细胞对 DNA 交联和烷化剂敏感。FA 诊断依据是当细胞暴露在丝裂霉素 C 下时，出现染色体异常。FA的表型特征有：

- 拇指和桡骨缺失
- 生长迟缓
- 骨髓衰竭
- 早发癌症易感性

目前发现有 5 种不同 FA 病人群体；其中两种——FAA和FAC——的致病基因已被克隆。这两种基因都位于胞浆中，而且会在胞核中形成功能未知的复合物。

其他疾病

其他对 DNA 损伤物质敏感的疾病有：

- Gorlin 综合征
- 结节性硬化症
- Usher综合征
- Gardner综合征

对敏感性的临床观察与遗传缺陷之间的相关性仍然未知。一组可能更有趣的个体（约 2%～3% ）是那些对常规剂量离子辐射过度敏感、预治疗后除了发生肿瘤外没有其他明显表型的个体。可能这些个体对引起 DNA损伤的化疗也同样敏感。调查显

示这种个体存在一系列 DNA 修复、细胞周期和 DNA 损伤信号转导方面的缺陷。这种异质性表明对这些个体的预治疗指示测试可以在细胞水平而不是分子水平开展。

治 疗

对那些会产生肿瘤的有明显临床症状的 AT、FA、NBS 或 BS 病例，如果可能，最好使用不引起 DNA 损伤的物质来治疗。如果必要，还可以在治疗之前对细胞放射敏感性进行评估，以相应调整治疗剂量，因为正常剂量会引起肿瘤敏感性。

激素在癌症发病中的作用

激素及其相关生长因子发挥病因作用的癌症包括：

- 乳腺癌
- 子宫内膜癌
- 前列腺癌
- 卵巢癌
- 甲状腺癌
- 骨癌
- 睾丸癌

这些部位的肿瘤源于激素对相关靶细胞的过度刺激，这些效果的出现不依赖于其他致癌物质如化学致癌物或离子放射。

在 20 世纪 60 年代，有些怀孕期间使用乙烯雌酚的妇女所生的女儿在月经初潮时会产生阴道腺癌，这种现象表明激素不仅可直接致癌，还参与肿瘤的促进。现在发现乙烯雌酚能引起苗勒阴道残余物的持续存在，这是由成熟期激素水平变化引起的。有证据表明男性胎儿接触高水平的雌二醇也会增加患睾丸下降和睾丸癌的危险性。

另一事实可进一步证明激素促进癌症的作用，那就是卵巢不再分泌固醇类激素的妇女不会患乳腺癌。与乳腺癌发病高危险性相关的激素因素包括：

- 月经初潮提早
- 绝经期推迟
- 未经产
- 高龄初次怀孕

与乳腺癌相同，卵巢癌发病风险增加也与未经产有关。卵巢

癌的促进剂是控制正常排卵修复的生长因子（排卵次数越少，卵巢癌的发病风险越低）。子宫内膜癌的发病风险与子宫内膜和雌二醇的接触有关，同时孕酮（雌激素替代治疗、肥胖、连续口服避孕剂和绝经期推迟等）也不会减少雌二醇的影响。

实验动物接触大剂量外源性睾丸酮会引发前列腺癌；男性年轻时去势可终生避免患这种常见癌症。但前列腺癌病人和对照者循环系统中的睾丸酮水平并未产生相应的差异，而且对雄激素受体改变的研究到目前为止也没有确定的结论。

参考文献

Pimentel, E. (1987) Hormones, grown factors and oncogenes. Chapman and Hall, London

Hodges, G.M., Rowlatt, C. (1993) Developmental biology and cancer. Chapman and Hall, London

（康　滨译　沈　靖　寿成超校）

第 6 章　肿瘤分期

肿瘤病人的影像学检查　50
生化标志物　53
生殖细胞肿瘤　54
胃肠道肿瘤　55
卵巢癌　56
前列腺癌　57
乳腺癌　58
其他肿瘤　58
肿瘤的 TNM分期　59
活动评分　60

肿瘤病人的影像学检查

放射科医生在肿瘤诊疗的每一步中均有作用，从起初的诊断分期、放疗计划和病人治疗到随访。常见的工作有：

- 诊断复发
- 重新分期
- 评估治疗及治疗的并发症
- 根治性和姑息性的治疗
- 终末期治疗，包括镇痛

常见肿瘤如肺癌、乳腺癌和结肠癌常常通过影像学初步诊断(如胸部平片、乳腺成像和钡灌肠),再以细胞学或组织学来确诊。对于某些特殊的病人，是否需要进一步的影像学检查取决于肿瘤类型、播散方式、诊断方法的灵敏度以及介入放射医生的能力。

原发肿瘤

原发肿瘤的放射学诊断方法部分地由肿瘤的部位、大小和临

床表现决定。例如，小的垂体肿瘤虽然已经出现临床症状，但只能用高分辨磁共振影像学（magnetic resonance imaging，MRI）才能发现；而一个10cm的肺癌因为无症状，只是在麻醉前的常规胸片检查时才偶然发现。原发肿瘤的影像学表现可能具有特征性，但只有通过细胞学和组织学检查才能明确诊断。

肿瘤可以通过如下的因素产生临床症状：

- 体积
- 部位
- 转移
- 肿瘤伴随效应

肿瘤的播散

肿瘤可以通过以下因素而播散：

- 局部侵犯
- 淋巴脉管系统
- 经腹腔播散

局部的播散会影响临床症状、分期、治疗和预后。例如，肺尖部的肿瘤（Pancoast肿瘤）可能侵犯胸壁和臂丛，导致特征性的疼痛和神经症状。当肿瘤靠近解剖层次时，影像学检查常不能判断肿瘤是否已经侵犯了这一层次。周围性肺癌的胸膜侵犯常在术中才被发现。

经腹腔播散在结直肠癌和卵巢癌中常见。CT和MRI虽然对于腹水和肿瘤有较高的分辨率，但对于腹膜斑状转移效果不好。当影像学检查提示腹水来自腹膜转移，则有必要进行细胞学检查。

肿瘤会有特征性的淋巴道转移，如支气管肺癌转移至纵隔淋巴结，黑色素瘤转移至局部淋巴结和睾丸肿瘤转移至主动脉旁淋巴结。其他肿瘤（如肺癌和乳腺癌）通过血行途径转移到肝、脑、骨、肺和肾上腺。消化道肿瘤易于通过门脉循环转移至肝脏。门脉系统像一个静脉滤网，肿瘤栓子停留并在毛细血管网中生长。

增强CT可以发现90%的大于1cm的转移灶，当然孤立病灶需要活检以确诊。

治疗的监测

原发肿瘤和转移灶可以通过连续的检查以判断肿瘤对于放

疗、化疗和其他治疗的效果。术后肿瘤的复发也可以通过连续的影像学检查来判断，但是有时将复发的肿瘤与术后血肿和纤维化鉴别开来比较困难。新发展的技术如钆增强的 MRI 更可靠特异。

介入措施

包括：

- 影像学引导下（CT 和 B超）的经皮细针穿刺细胞学或组织学检查
- 术前肿瘤血管栓塞
- 放置静脉内或动脉内化疗导管
- 消化道和胆道恶性狭窄的支架扩张
- 激光手术
- 止痛

癌症筛查

对 50 岁以上妇女的乳腺照相已被广泛接受，提高了早期乳腺癌的发现率，降低了乳腺癌的死亡率。这种筛查技术要求严格的质量控制，特别是有经验的放射医师

放疗计划

需要明确：

- 肿瘤体积，常通过 CT 或 MRI
- 靶组织体积，包括肿瘤体积加上周围的正常组织
- 治疗区域的体积，既能获得需要的治疗效果同时又避开放疗敏感区域，如脊柱

这要求有可靠的影像学技术，以保证准确适当的肿瘤照射。

放射性核素成像

^{99m}Tc具有光子能，半衰期短至 6 小时，易于生产，可以与不同的放射性药物结合，是一个理想的诊断用放射性核素。某些肿瘤可以与此类放射性核素结合并成像。神经内分泌肿瘤和类癌可以富集间碘苯甲胍（meta-iodo-benzyl-guanidine，MIBG），从而可以用于诊断和治疗目的。甲状腺髓样癌对 ^{99m}Tc DMSA（dimecapto-succinc acis）高吸收。正电子发射断层扫描术（positron emission tomography，PET）使用经回旋加速器产生的同位素在诊断胰腺癌和肺癌的淋巴转移中有应用价值。

生化标志物

肿瘤标志物是提示肿瘤发生的高浓度的可测得分子。肿瘤标志物并非肿瘤细胞特有的，而是由肿瘤细胞分泌排至血液或体液中，或是表达于细胞表面，其水平明显高于正常细胞。肿瘤标志物可以通过测量体液中的浓度（通常是免疫分析），或在蜡块或新鲜活检组织中测定在细胞表面的表达（免疫组织化学）而确定。

肿瘤标志物的临床应用包括：

- 筛查
- 诊断
- 判断预后
- 评价治疗效果
- 早期诊断复发

妊娠滋养层细胞瘤

诊断和筛查

人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotrophin，HCG）升高多见于绒癌，但亦见于正常妊娠、异位妊娠、生殖细胞瘤和少数非生殖细胞瘤。在诊断明确及清除水泡状胎块后，病人进行血和尿的多次 HCG 监测。在筛查中，持续高水平或上升的肿瘤标志物水平可以在出现临床症状以前发现肿瘤。

判断预后和对治疗的反应

诊断时的 HCG 水平是决定预后的主要因素。序贯多次检查可以判断对于化疗的反应和是否有耐药出现。HCG 的血浆半衰期为 18～36 小时。化疗期间的持续高水平或上升的 HCG 水平表明有耐药，需要更换化疗方案。

诊断复发

序贯多次测量 HCG 水平的变化对于诊断复发有 100%的敏感度。用病人尿样检测 HCG 可以降低监测的难度和到医院就诊的次数。需要注意的是，HCG 的水平升高并不说明疾病复发，需要通过超声检查除外怀孕的可能。

生殖细胞肿瘤

在超过 80%的播散性非精原细胞生殖细胞肿瘤（non-seminomatous germ cell tumours，NSGCT）或在 60%的未行睾丸切除术的 I 期 NSGCT 中，甲胎蛋白（alpha-feto protein，AFP）和 HCG 单一或同时升高。另一个在生殖细胞肿瘤中常用的标志物是乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）胎盘碱性磷酸酶（placental alkaline phosphatase，PLAP）虽然在 50%的精原细胞瘤中升高，但由于在吸烟者中也升高，因此限制了其临床上的应用

诊断

所有可疑生殖细胞肿瘤的病人在术前均应测量基础的肿瘤标志物水平。若 HCG或 AFP明显升高，活检会导致症状的恶化，应考虑为 NSGCT。单纯的精原细胞瘤可见 HCG 升高，但若 AFP同时也升高，无论组织学如何报告都不能考虑为单纯的精原细胞瘤。

术后肿瘤标志物未下降提示有隐匿的病灶存在

判断预后和分期

根据表 6.1 的危险因素判断预后。

表 6.1　生殖细胞肿瘤应用肿瘤标志物判断预后

	AFP ng/ml		HCG IU/L		LDH 正常上限的倍数
预后良好	>1 000	和	<500	和	<1.5 倍
中等	1 000～10 000	或	5 000～50 000	或	1.5～10 倍
预后不良	>10 000	或	>50 000	或	>10 倍

监测对治疗的反应

成功的化疗无一例外的伴有 HCG 和 AFP 的下降。AFP的血浆半衰期为 5～7 天。在化疗的第一个疗程后，可能很快出现由于肿瘤溶解坏死导致的肿瘤标志物升高。偶尔地，在肿瘤出现

了明确的缓解后，AFP 水平仍居高不下或继续升高。这是肝脏对某些具有肝毒性的化疗药的反应，如甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）和异环磷酰胺。

早期诊断复发

所有患生殖细胞肿瘤的病人在化疗后都应该连续监测肿瘤标志物的水平，早期发现复发。连续的肿瘤标志物监测对于睾丸切除术后的Ⅰ期病人的筛查也非常重要。肿瘤标志物升高得非常快，所以应该每月至少检查一次，在出现升高后应该查得再频繁一些。

胃肠道肿瘤

结直肠癌中最常用的血浆标志物是癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）。CA 19.9 与路易斯寡糖抗原 A 有相似的表位，在 75%～90%的胰腺癌病人中升高。

诊断与筛查

在结直肠癌中，血浆 CEA 在 65%出现远处转移的病人中升高；Duke分期 C期中有 44%升高；Duke 分期 B 期中有 25%升高；Duke 分期 A 期中有不到 5%升高。CEA 也可能在下列的情况中升高：

- 严重的良性肝病
- 胃肠道中的炎性病变
- 创伤
- 感染
- 胶原病
- 肾功能不全
- 吸烟

在肿瘤的早期阶段，CEA 少见升高，特异度也较差，从而限制了其在正常人群中进行结直肠癌筛查的应用。其较低的灵敏度也限制了其在高危人群如溃疡性结肠炎和家族性结肠息肉病中进行筛查的应用。

监测治疗效果

在完全切除结直肠癌病灶后 4～6 周，血浆 CEA 水平应该降

至正常。血浆 CEA水平随疾病的发生而升高，随着有效的放化疗而降低。放疗中若血浆CEA 水平未见下降,多表明在放射野以外存在着病灶。多个研究表明，化疗中血浆 CEA 水平下降的病人较之不下降甚至反升的病人有更好的预后。

随访和诊断复发

在复发的结直肠病人中，有 65%在出现临床表现之前平均 11个月即出现了血浆 CEA 水平升高。

卵巢癌

CA 125是卵巢癌最常用的肿瘤标志物，见于体腔上皮的衍生物，如胸膜、心包和腹膜，但正常卵巢组织中未见。

诊断

卵巢癌中，超过 95%的进展期（Ⅲ和Ⅳ期）病人 CA 125 升高，但在Ⅰ期病人中仅有不到 50% CA 125 升高。CA 125 水平高于 30IU/ml 也见于妊娠头 3 个月、子宫内膜异位和肝硬化病人，特别是有腹水时。在超过 40%的进展期腹腔内非卵巢癌病人和1%的健康对照中也见到 CA 125 的升高。

筛查

若不是应用于有家族性卵巢癌病史的高危妇女，卵巢癌的 CA 125 筛查不应用于正常妇女，除非是为了临床试验。 CA 125 对于卵巢癌的筛查无明确的价值。

判断预后和对治疗的效果

术前极高的 CA 125水平预示着预后不良。在Ⅰ期病人中，术前 CA 125高于 65 U/ml 是预后不良的有力指标之一，这样的病人应该进行化疗而非仅仅随访。在进行了 1～3 周期的化疗后，CA 125仍然居高不下，表明生存不佳。序贯多次的 CA 125检查是监测治疗效果的最好的方法之一。

对于可疑的Ⅰ期卵巢癌进行卵巢切除术后， CA 125仍然很高，常表明有残留病灶存在。

生物学缓解被定义为治疗后 CA 125 出现 50%～75%的下降。为了避免误判缓解，CA 125 有 50%的下降需要有 4个 CA

125 水平的测定，2个治疗前升高的标本，2个治疗后下降 50% 的标本。CA 125下降 75% 只需要 3个不同时期的标本加以确认。无论 50%还是 75%，在定义生物学缓解时，最早和最终的标本间应有至少 28 天的间隔。

诊断进展和复发

在卵巢癌的治疗过程中,CA 125 连续升高 25% 以上是诊断病情进展的最准确指标。目前对于 CA 125在随访中的价值仍有争议，但是，如果 CA 125 水平高于正常值上限 2 倍则有 100% 特异度。

前列腺癌

前列腺特异抗原（prostate-specific antigen，PSA）较之前列腺酸性磷酸酶，在前列腺癌中更多见升高。

诊断、筛查和分期

前列腺癌中,PSA升高（>4ng/ml）见于 53% 的有囊内显微镜下可见病灶的病人和 77%的囊内肉眼可见病灶的病人，但在 30%～50%的良性前列腺增生的病人中也会升高。PSA 联合肛门指诊，并在有异常的人中进一步进行超声检查的筛查方法在美国广泛应用，但在英国尚未被接受。迄今尚无报告显示早期诊断前列腺癌可以改善预后。40%的 PSA 水平在 4.0～9.9ng/ml 的病人在发现时已经有了前列腺外的转移。

游离 PSA 与总 PSA 的比值可以提高诊断的特异度。与良性前列腺增生相比，前列腺癌病人有更多的蛋白结合形式的 PSA。前列腺癌中,游离／总 PSA 比值多为 10%左右，而在前列腺良性增生和前列腺炎中，这一比值多大于 16%。骨与淋巴结的转移常可见到 PSA升高，但并非总是如此。

判断预后／监测治疗效果／诊断复发

治疗前较高的 PSA 水平预示预后不良。在根治性的前列腺切除术后，PSA 水平会很快降至测不出。在放疗和内分泌治疗后，PSA水平下降的速度会慢一些，最低水平也要高一些。多次检查 PSA 均升高往往在其他证据以前预示着前列腺癌的发展。PSA升高并伴有骨痛常提示骨转移。

乳腺癌

乳腺癌中研究得最多的粘液标志物是 CA 15-3。

诊断和筛查

虽然 CA 15-3 在 55%～100% 的进展期乳腺癌病人中升高，但在原发肿瘤中只有 10%～46%升高，在早期乳腺癌中（T1～2N0M0）只有 10%升高，在良性乳腺疾病中，亦有 2%～20% 升高。

判断预后／监测治疗的反应

术前高水平的 CA 15-3 预示着不良的预后。尽管在系统治疗后，肿瘤标志物的水平会下降，但是病人间的差异使这一指标在判断治疗反应时变得不可靠。

早期诊断复发

在肿瘤复发的病人中，超过 60%有 CA 15-3 升高，说明 CA 15-3 对于早期诊断预后有潜在的应用价值。

其他肿瘤

- 在英国，50%～80%的肝细胞癌病人有血清 AFP 升高，可以用为高危人群的筛查
- 神经元特异烯醇酶（neuron-specific enolase，NSE）在许多进展期小细胞肺癌病人中升高，在儿童的成神经细胞瘤也升高
- 骨髓瘤的病人的异常蛋白如 B_2 微球蛋白有判断预后的意义
- 类癌可以通过尿中 5-羟吲哚乙酸（5-hydroxyindole acetic acid，5HIAA）的水平监测。某些多肽如胃泌素和胰高血糖素对于某些罕见胃肠道肿瘤的治疗有重要作用
- 鳞状细胞癌常见鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen，SCC）及细胞角质素片段增高。 SCC 和 CA 125在宫颈癌中帮助判断预，并早期诊断复发
- 降钙素和降钙素相关蛋白应用于甲状腺髓样癌的诊断和

筛查

- 目前正在研究血清 S-100 和循环黑色素细胞的酪氨酸酶逆转录聚合酶链反应在黑色素瘤病人的分期和随访中的应用

肿瘤的 TNM 分期

分期是对病人的肿瘤负担的估计。分期的想法来自如下的观察，即局限的肿瘤较之转移的肿瘤有更好的生存。分期在治疗前完成，包括临床、放射学和病理学分期。

诊断时的分期可以更准确地预测预后和制定治疗方案。同时准确的分期也方便在不同研究单位、不同治疗方法间和不同时期的结果间的比较。

TNM 分期的梗概：

T—— 原发肿瘤的范围

N——区域淋巴结转移的有无和范围

M——远处转移的有无

在 T、N 和 M后面可以加上数字以表示疾病的程度和肿瘤负担的增加。

原发肿瘤 T

Tx——原发肿瘤不可测得

T0—— 无原发肿瘤的证据

Tis——原位癌

T1、T2、T3 和 T4—— 原发肿瘤的大小和范围逐步增加

区域淋巴结 N

Nx——区域淋巴结转移不可测得

N0——区域淋巴结无转移

N1、N2 和 N3——区域淋巴结转移逐步增加

原发肿瘤直接侵犯区域淋巴结即为淋巴结转移。引流区域外的淋巴结转移属于远处转移。

远处转移 M

Mx——远处转移不可测得

M0—— 无远处转移

M1——有远处转移

M1 又可细分为如下几类：

肺——PUL

骨——OSS

肝——HEP

脑——BRA

皮肤——SKI

腹膜——PER

骨髓——MAR

胸膜——PLE

应用这套体系，可以对所有的病人进行分期。

国际抗癌联盟（International Union Against Cancer，UICC）和美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）就每个肿瘤类型发布了具体的分期方案

活动评分

病人的一般状况显著影响治疗决策。病人的一般情况可能由癌症的病情决定，也可能反映了其他同时患有的疾病、年龄、营养状况和精神状态等。活动能力差意味着对治疗的耐受更差。

活动能力状况不一定与癌症的病期相关。但是它提供了更多的预后信息，因此在诊断时应加以记录并在随访中记录。

下面介绍的是两个常用的评价体系。

卡氏评分

卡氏评分 100＝正常，卡氏评分 0＝死亡

- 正常，无主诉，无疾病的证据
- 可进行正常活动，疾病的轻微症状
- 正常活动困难，疾病的某些症状
- 能自理，无法正常活动或工作
- 能基本自理，偶尔需要帮助
- 需要经常性的帮助和经常的医疗服务
- 残疾，需要特殊的看护和帮助
- 严重残疾，有入院治疗指征
- 病情重，需要入院治疗，生命体征支持
- 濒死状态
- 死亡

ECOG 评分

ECOG 0＝完全正常，ECOG 4＝完全残疾

- 所有的正常活动无限制
- 强体力活动有困难，但可以行走，可进行轻体力工作
- 可以行走但不能做任何工作，50％的醒觉时间可以保持活动
- 生活部分自理，50％的醒觉时间限制在床或椅上
- 完全不能自理，完全不能下床活动

（隋国平译　步召德校）

第二部分

治疗原则

第 7 章　肿瘤外科　*65*
第 8 章　放射肿瘤学原理　*72*
第 9 章　化疗原则　*107*
第 10 章　内分泌治疗　*146*
第 11 章　肿瘤的免疫治疗　*151*

第 7 章　肿瘤外科

概述　65
诊断和分期　66
根治性手术治疗　67
姑息性手术治疗　67
转移病灶的外科治疗　69
推荐阅读　71

概述

对于实体瘤患者来说，外科手术是最主要的治疗手段，也是治愈疾病的希望所在。外科手术不但对局限癌肿来说是最有效的治疗手段，而且某些类型的肿瘤患者在出现转移时，通过外科手术还可以获得长期生存。

与放疗相比，外科手术的一个明显优点是术后局部复发率较低；这当然要在根治性切除肿瘤和破坏固有解剖结构、影响外形和功能之间取得平衡。

外科手术在处理癌症患者中的 3 个主要作用：

- 诊断和分期
- 根治性治疗
- 姑息性治疗

外科手术是最早的癌症治疗手段，对于许多局限性癌症来说，也是最重要的根治性治疗。外科手术对原发肿瘤和继发肿瘤还可以起到姑息治疗的作用。

肿瘤生物学行为

了解肿瘤生物学对于设计癌症手术治疗计划来说非常必要。

实体瘤的生物学行为是多变的，而其含义对于外科来说经常

是自相矛盾的。3种播散的主要方法是：

- 直接浸润
- 淋巴结转移
- 血行转移

对绝大多数癌肿来说这 3 种播散途径均存在，不过是以某一种途径为主乳腺癌和大肠癌通过血行和淋巴结转移到上消化道，通过淋巴结转移到上呼吸道。即使是相同细胞来源的癌肿的行为仍有不同——甲状腺乳头状腺癌和滤泡状腺癌分别通过淋巴和血行转移。不同的肿瘤类型就要求不同的外科治疗手段。

外科技术

整块切除技术多用于出现明显淋巴结转移的病例，在头颈外科中发展的最好在胃和食道的手术中也应用得越来越多。无报道显示局部淋巴结的扩大整块切除可以为大肠癌患者带来益处。

外科治疗对具有血行转移倾向的肿瘤往往比治疗具有淋巴和局部浸润倾向的肿瘤效果好。

癌症的增殖速度差异很大。乳腺癌患者在首次治疗后很长时间复发，而上消化道癌症患者很多在诊断后 2 年内死亡。增殖速度确实存在差异。内分泌相关肿瘤的增殖速度较慢，转移多出现在首次切除后。再次手术切除转移灶可以为这类肿瘤患者带来长期生存，同样的治疗对于胃癌和食道癌患者来说基本是无效的

诊断和分期

随着断层影像学、超声、CT和 MRI 的发展，以及影像医生已具备完成组织和细针穿刺活检的能力，结合内镜活检或细胞涂片的应用，使大多数病例在术前就可明确诊断。

术前准确分期的一个明显优点是可以减少肿瘤患者许多不必要的痛苦。当外科治疗会带来相当高的死亡率和相当多的并发症时，这一点尤为重要，如胃或食道的大部切除。

达到术前准确诊断需要有内镜活检和联合应用内镜超声、CT或 MRI 来完成。腹腔镜是术前准确诊断的有效辅助手段，它可以发现腹膜和肝脏的微小转移灶，对确定治疗方案有很大帮助。利用这些手段，无法切除肿瘤的腹腔开关手术可以减少到5%以下，避免对晚期患者进行不必要的手术。

根治性手术治疗

癌症术后的长期生存依赖于肿瘤类型和手术时分期。某些癌症生存率的提高得益于公众的关注和筛查计划带来的早期发现，如乳腺癌和宫颈癌。技术的不断提高带来大范围低风险的切除，术后功能良好，如保留肢体的骨肉瘤手术。但重要的中枢神经结构仍旧限制手术的切除范围。

某些肿瘤的疗效较好——乳腺癌 5 年生存率超过 75%，大肠癌接近 70%。但胰腺癌和胃癌 5 年生存率仍然很低，欧洲患者的 5 年生存率不到 10%。

肿瘤的长期控制只能寄希望于手术可以完整切除所有肿瘤。病变局限的直肠癌完整切除肿瘤后复发率较低。乳腺癌保乳手术要谨慎仔细，确保完全切除肿瘤。这需要外科医生和病理医生的密切协作。

随着高清晰影像学的发展和分期、定位准确性的不断提高，低风险手术相应增多，如早期直肠癌经肛门切除。微创手术对病人意味着较小的损伤、较短的住院时间和较快的功能恢复，但肿瘤外科是否适合开展微创手术目前还未得到证实。

姑息性手术治疗

姑息性手术治疗分为几种不同类别，应用起来需要丰富的经验和知识。根据病人的不同病情和身体条件，预期生存时间从几周到几年，外科医生必须知道什么时候不应该进行手术而利用姑息治疗和介入影像检查，必须决定什么时候需要什么样的手术。

肠梗阻

结肠癌和卵巢癌会造成大量病人小肠和大肠梗阻。一个结肠癌患者通常要通过腹腔镜做出无法治愈的判定，再做出解决大肠梗阻的决定。这类患者应该尽量做到切除原发瘤，并通过一期吻合恢复肠道的连续性。处理卵巢癌合并肠梗阻的患者相对较困难，关键在于决定病人是否需要手术。

很多患者多处梗阻小肠和大肠表面布满肿瘤结节。这样的患者不适合进行手术另一些存在一处或两处梗阻的患者，如一段或终末段回肠被盆腔肿瘤包埋，这些病人可以通过减瘤、切

除、吻合或短路手术来解决梗阻。

通过腹部绞痛的病史、查体显示的腹部扩张性膨隆（与腹部多发可触及肿瘤和腹水不同）、X 线片显示的多发扩张肠袢伴气液平面以及 CT 发现的盆腔或其它位置的单发肿瘤梗阻可以将病人分为不同的类型

腹腔镜对无腹腔手术史的患者有一定帮助。

瘘

瘘通常是由盆腔肿瘤和放疗造成的，包括：

- 直肠阴道瘘
- 小肠阴道瘘
- 结肠膀胱瘘
- 膀胱阴道瘘
- 上述复合瘘

术前准确判断瘘的类型非常重要。治疗直肠阴道瘘通常采取末段乙状结肠造瘘，而不需要开腹手术。直肠阴道瘘合并膀胱阴道瘘的病人需要末端结肠造瘘和回肠引流术。结肠膀胱瘘的患者应该在内镜或 X 线引导下放置封堵支架。小肠膀胱瘘的病人小肠部分切除加吻合以及造瘘。

黄疸

梗阻性黄疸可以通过胆管空肠吻合或胆囊空肠吻合手术来解决，但这类手术正逐渐被内镜下和放射引导下置管所代替。由于反复发作的胆管炎，可能会堵塞支架管。最近的一个试验表明与外科姑息手术相比，内镜下置管可以缩短病人住院时间和并发症．在医疗上更适用。那些无法手术的肝门部肿瘤最适合 S_3 段肝管-肠引流

腹水

在适合的病例进行腹腔-静脉（Leveen）转流可以有效减少腹水。术前应进行仔细的评估以确定腹水不是局限的、肿瘤不是粘液性的，否则转流管会堵塞。置管时只需局部麻醉和镇静，有超过 50%的患者治疗效果良好，腹水得到长期控制。

疼痛

有很多方法可供肿瘤外科医生来选择，以帮助患者应对

疼痛：

- 对于体积大、生长慢的肿瘤可行外科减瘤术（如腹膜内的软组织肉瘤或病程中预期并发症率较低的患者）
- 对病理骨折和超过骨皮质 50%的骨转移进行固定
- 利用神经外科的方法控制疼痛，包括脊髓前侧柱切断术
- 胸腔镜内脏神经切除术可以控制继发于胰腺癌的难治性疼痛（与经皮腹腔内脏神经化学性消融相比，此项技术的结果还是值得推荐的）

胃肠道出血

应用内镜和影像学技术可有效治疗晚期癌症患者的良性或恶性病因所致的出血，包括注射硬化剂（良性溃疡）、激光凝固（瘤性溃疡）以及介入栓塞（当其它措施都无效时）。对于预期生存期 3 个月或 3 个月以上的胃肠道出血患者，当上述止血方法都无效时，应进行外科手术。

原发肿瘤的姑息切除

超过 10%的乳腺癌患者将出现转移病灶；出现内脏转移的患者预后较差，但更易出现的是骨转移，骨转移患者的中位生存期是 2 年。切除原发病灶可以达到局部控制，提高病人的生活质量，防止出现蕈样或无法控制的腋窝转移。

大肠癌患者应进行准确的术前分期以确定最合适的治疗方法。那些存在无法切除肝转移灶的患者，切除原发肿瘤可以预防继发的出血、穿孔和梗阻。

转移病灶的外科治疗

淋巴结清扫

- 带来治愈可能
- 可能免除辅助化疗和放疗
- 有效病种
  - ——乳腺癌
  - ——大肠癌
  - ——胃癌（尚有争议）
- 预防性区域淋巴结清扫对淋巴瘤无效

- 前哨淋巴结切除对乳腺癌（试验进行中）和淋巴瘤有意义

肝转移

- 多数为继发的，无法切除
- 某些结直肠癌患者肝转移灶切除后
  ——5 年生存率 33%
  ——手术死亡率 2%
  ——术后合并症发生率 20%
- 如果仅一叶肝脏受累（与两叶相比），生存率更高
  ——转移瘤直径小于 5cm
  ——切除边界距瘤大于 1cm
  ——分期切除而不是一期切除
- 可再次行部分肝切除

治疗选择

- 手术切除
- 激光（可能有效但目前并未证实）
- 射频消融
- 酒精注射

肺转移

- 一侧肺切除后 5 年生存率为 10%～60%
- 可长期生存患者的原发瘤部位（或种类）分别为
  ——口咽
  ——肾
  ——睾丸
  ——结肠
  ——肉瘤
- 有时再次切除也是有效的

骨转移

- 如有以下情况和条件时可行内固定
  ——承重骨出现转移，特别是病灶大于 2.5cm 或侵犯骨骼全周
  ——放疗后仍有继发疼痛
  ——可提高骨骼稳定性和护理质量
  ——患者可配合

——骨骼质量可承受内固定

- 当脊柱出现转移时需要考虑的问题是
  ——脊柱的稳定性
  ——脊髓的压力

治疗选择
——放疗
——内分泌治疗
——手术增加稳定性

脑转移

- 姑息治疗效果良好
- 目前正在进行
- 偶尔可治愈
- 术后放疗对病灶有疗效
- 解剖位置很重要

推荐阅读

Gilbert, J.M., Jaffrey, I., Evens, M. *et al.* (1984) Sites of recurrent tumour after curative colorectal surgery: implications for adjuvant therapy. *British Journal of Surgery* 71, 203–5.

Rao, A.R., Kagan, A.R., Chan, P.M. *et al,* (1981) Pattern of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Cancer* **48**, 1492–5.

Veronesi, U. (1987) Rationale and indications for limited surgery in breast cancer: current data. *World Journal of Surgery* **11**, 493–8.

Kaibara, N., Sumi, K., Yonakawa, M. *et al.* (1990) Does extensive dissection of lymph nodes improve the result of surgical treatment of gastric cancer? *American Journal of Surgery* 159, 218–21.

(吴晓江译 步召德校)

第 8 章　放射肿瘤学原理

正常组织的放射生物学　72
放疗分次　75
外照射放疗　78
电子束放疗　82
治疗计划　87
全身放疗　90
近距离治疗　94
术中放疗　98
开放性的放射性核素的作用　100
推荐阅读　106

正常组织的放射生物学

辐射对组织的效应一般地是通过以下两种机制之一起作用

- 通过凋亡使成熟的功能细胞丢失（一种引发细胞死亡的方式，通常在照射后 24小时内发生）
- 丧失再生殖能力

不同细胞类型无论是对上述这些过程，还是对凋亡起决定作用的有限数量细胞的放射敏感性有很大差异。其中包括造血系统和唾液腺的一些细胞。由于大多数组织或器官具有大量的功能细胞，通过凋亡可能丢失相当数量的细胞，却不影响组织的临床功能。通常通过存活干细胞或原始细胞的增殖来补偿细胞的丢失，它们来源于照射野内的存活细胞，或从未受到照射的边界外细胞迁移而来。

当细胞丢失以增殖能力的丢失为主时，某个特定器官细胞更新（增殖）的速率决定着组织损伤出现的早晚。损伤可以从放疗后数天甚至到数年出现。因而可简单地将反应划分为放射急性反

应和慢性反应两种，急性反应仅限于在分次放疗的 6～8 周内所发生的反应。

放射的急性和慢性反应

放射的急性反应，指在放疗期间取决于剂量大小的正常组织的反应，主要包括粘膜和造血系统。虽然一开始的细胞丢失可能部分地通过凋亡形式，但是再增殖能力的丢失是决定性的作用，从而阻碍了丢失细胞的更替。因此细胞快速更替的正常组织（皮肤和肠道表面，骨髓）显示出最早的放射反应。

放射反应出现的时间还取决于剂量率。单次 10Gy,小肠粘膜几天内消失殆尽，而采用每天 2Gy 的分次放疗，这种反应需要几周才出现。

急性反应的恢复速度取决于干细胞衰减水平，差别可从几天到几个月不等。如果存活的干细胞太少，严重的上皮损伤以慢性溃疡形式而存在。

慢性反应主要发生在缓慢增殖的组织中（诸如肺、肾脏、心、肝以及中枢神经系统），但是也不都限制在这些更新慢的细胞系统（比如说在皮肤中，除了急性皮肤反应外，几年后出现诸如纤维化、萎缩和毛细血管扩张）。

区分急性和慢性反应有重要的临床意义。因为急性反应常在常规放疗中观察到，(1.8～2Gy/f，每周 5 次),我们可以尽可能地调整出现意外的严重反应的剂量，使足够数量的干细胞存活下来。存活的干细胞将再群体化（再增殖），恢复快增殖组织的完整性。当总治疗时间缩短，如果急性反应在完成放疗前尚未达到最大强度，那么，这就预示可根据反应严重程度进行剂量调整。如果密集分次放疗降低存活干细胞的数量低于反应组织修复所需细胞水平的下限，那么急性反应可能持续存在，而成为慢性损伤，这被称为迁延性晚期并发症。

根据定义，直到放疗后相当长时间后，晚期放射反应还是不明显时，这些反应并不能通过急性反应的程度来预测的。虽然放疗总剂量是最重要，但是慢性反应的主要决定因素还有放疗分次剂量。

从照射到辐射产生临床损伤的时间,与相关正常组织放射敏感性和耐受性基本上无关联。一些急性反应组织诸如皮肤和粘膜相对抵抗,相比之下,造血和生殖细胞则放射敏感。相反,典型的慢性反应组织,如肺和肾是最敏感的,而脑则是比较放射抵抗的。

特殊组织的放射效应

皮肤

- 红斑——2～3 周
- 脱皮——后期
- 溃疡——后期
- 短程放疗加重急性皮肤反应
- 单次剂量在急性反应中不很重要
- 单次剂量增加，降低慢性反应耐受性

晚期反应包括：

- 萎缩
- 挛缩
- 放射纤维化
- 毛细血管扩张

口腔粘膜

- 6 周 70Gy 后出现严重的粘膜反应
- 严重程度与治疗时间，放疗体积有关

胃肠道

- 急性粘膜炎症导致腹泻和胃炎；如果发生，停治疗几天
- 晚期反应——粘膜溃疡、萎缩、纤维化和坏死

神经系统

- 剂量 50Gy——损伤低危险
- 剂量 60Gy——5%主要并发症的危险
- 早期反应（6 个月）——脱髓鞘；脑（嗜睡）；骨髓（Lhermitte 综合征）
- 晚期反应（1～2 年）——放射坏死，初发于脑白质；然后毛细血管扩张，局灶出血
- 周围神经可能更放射抵抗

肺

- 反应晚
- 放射肺炎——治疗后 2～6 个月

- 耐受剂量——单次 10Gy；25Gy，每 次 2Gy
- 肺纤维化——放疗后 6 个月到几年

肾脏

- 反应晚
- 储备能力大，因此慢性反应可能 10 年后出现
- 放射肾脏病——蛋白尿，高血压

心

- 心包炎（6个月～2 年）;可 稳 定
- 心肌病——降低心室搏出量，传导阻滞（10～20 年）

新进展

高精确放疗或适形放疗

结合新的扫描技术（MR、CT 和 portal 图像）和新治疗计划方法，高精度的加速器使对肿瘤靶体积放射剂量更高。应用这种高精度照射技术使受照射正常组织体积减小，避免更高剂量照射。

正常组织对再放疗的耐受性

最近的研究显示一些组织器官有潜在能力从亚临床损伤中修复，允许以前放疗过的部位再放疗长期再生的中枢神经系统可行部分脑或脊髓再程放疗，为危及或邻近神经的关键结构部位复发肿瘤提供了新的再治疗可能。

血管内放疗

虽然严格上不是肿瘤领域，通过用小 β 或 γ 放射源行血管内放疗预防再狭窄，已经迅速在心脏科广为使用。辐射通过抑制血管内皮细胞或血管平滑肌细胞增殖，而预防或延缓新的血小板聚集。这种直接的效益需要与晚期并发症权衡。

放疗分次

目 的

选择最合适的治疗次数（分次）、总治疗时间和总剂量，以

取得对肿瘤所需的效应，同时对周围正常组织影响最小。

实践的基础

依据临床和实验室研究产生的数学模型不断在发展。线性二次方程已经替代 Ellis 作为计算剂量和分次关系的公式。

在临床上相关剂量内，肿瘤和早期反应组织对电离放射的剂量效应关系是一种直线相关性，即直线的或 α 成分。慢性反应组织在临床相关剂量范围内，大部分的效应是与单个剂量的平方相关——即 β 成分或二次方程。

线性二次方程模型的重要意义是通过多次小剂量的放疗，避免晚反应组织的变化，而对早反应正常组织和肿瘤的效应仅有一点或没有影响

治疗次数

少分次的优势：

- 就医次数少
- 节省资源
- 见效快

多分次的优势：

- 减少严重的急性反应或降低慢性反应发生概率
- 提高肿瘤剂量，可能有更大几率治愈

放疗剂量的表答

放疗过程的重要因素——分次、总治疗时间和总剂量——必须都考虑到，以便能正确评估治疗的效应。肿瘤靶体积剂量通常以肿瘤中心为处方点，即射束交叉点于此（交叉点剂量），但是最大的和最小的水平也需要考虑进来。

肿瘤放射敏感性

一些肿瘤，比如淋巴瘤和精原细胞瘤仅用许多癌和肉瘤的几乎一半的剂量就可以控制，其他的肿瘤，包括胶质瘤和肉瘤即倾向于对放射抵抗。

正常组织的放射敏感性

一些组织对放射是特别敏感的，剂量必须限制在产生最小的慢性反应内。如果单次 2Gy，晶体总剂量不能超过 10Gy；全 肾

20Gy；全肺 20Gy；脊髓 50Gy；脑 60Gy；臂丛神经 60Gy；在这个水平上的剂量，严重损伤的危险性仅提高 1%。

选择方案必须权衡危险与可能的获益。

分次放疗中的间隔

放疗后，产生的一些损伤是不可恢复的，但有些是可修复的。每天单次放疗，所有或几乎所有可修复的损伤是在下一次治疗前完成。如果以每一天单次给量，所有或几乎所有可修复的损伤在下一次治疗前都完成。如果采取一天一次以上给量，那么分次之间的时间间隔必须考虑尽可能使正常组织修复。如果不遵循这条，虽然疗效提高，但最重要的是正常组织的晚期反应增多。

超分割

通过小剂量几次放疗，经常是每天 2 次，在不增加晚期损伤发病率的情况下，提高总放射剂量。口咽癌随机试验证实这样治疗方案的疗效优于传统的常规方案，这种方案在 EORTC 试验中更进一步用于头颈部肿瘤，同时结合了化疗。

总治疗时间与加速放疗

新的证据证实头颈部鳞癌和肺癌具有快速增殖的能力。在一些情况下，肿瘤细胞数目在几天内翻番。这可以发生在肿瘤治疗期间，而成为放疗失败的原因。缩短总放疗时间，可减少失败的机会。

在治疗非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）的随机试验 CHART 方案中，每天 3 次放疗，连续 12天，证明优于常规放疗。分段加速放疗方案优于常规放疗治疗头颈部癌，但是正常组织损伤有些增多。

新的随机试验证据，即缩短总治疗时间 1 周间隔治疗头颈癌，提高疗效而不显著增加晚期并发症。

优化方案

方案的选择在临床治疗中起决定作用。姑息治疗需要较少放疗次数，较短疗程，快见效，能给病人带来最大的益处。姑息放疗方案常是低危险，不太考虑长期效应。根治放疗则要最高剂量获得肿瘤治愈，如果采用单纯放疗，单次低剂量不超过 2Gy，使晚期放疗损伤最小。

临床肿瘤学家应该更大范围地选择合适的方案，从而让病人获益

外照射放疗

基本原理

应用外放射源产生的电离辐射束进行放疗，称为外照射。表浅的肿瘤通常用低能 X 射线治疗，范围 80～300kv。从加热的电极中发射电子束，通过 X 射线球管加速，撞击钨极，产生韧致辐射 X 射线。射束大小的选择是通过不同金属锥形适配器决定。

这些低能光束的主要限制是：

- 内在的皮肤高剂量
- 随深度剂量迅速衰减
- 骨骼吸收剂量高于软组织

位于深部的肿瘤大多应用高能光子线。其中一个选择是用 ^{60}Co发射 γ 射线，平均能量 1.25MeV。源的活度 350TBq 是必须的，以获得足够高的剂量率

常用直线加速器产生的兆伏级高能 X 射线，电子线在撞击薄的透射靶前，电子被加速器加速接近光速，产生 X 射线能量范围在 4～20MV。这些光束优势在于高的穿透力和高剂量率，比 ^{60}Co的射线束的准直性好。

高能光子

- 最大剂量在皮肤下
- 保护皮肤，减少皮肤受量
- 吸收剂量随深度呈指数下降
- 在光束的边缘（半影），剂量下降快
- 能用于全身照射
- 射野形状可通过金属挡铅或多叶光栅（multi-leaf collimators，MLC）来修饰
- 金属滤过板（楔形板）用于产生梯度剂量
- 可采用任何方向照射
- 2～4 野交叉照射提高靶剂量

一些直线加速器配置产生不同能量的电子束，通常是 4～20MeV，这些光束能使从皮肤到一定深度的剂量都均匀（深度

与能量相关），超过此范围则剂量迅速衰减。例如， 6MeV 电子治疗深度为 1.5cm，20MeV 深度 5.5cm。电子线在治疗浅表肿瘤可替代低能 X 射线。

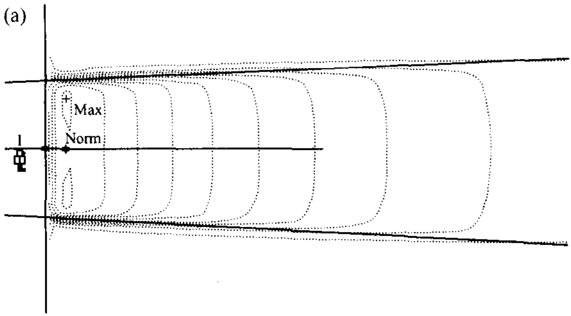


图 8.1（a） 示 6MV 光子线的等剂量曲线

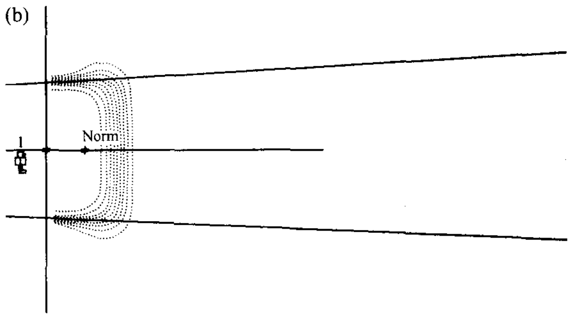


图 8.1（b） 示 12MeV 电子线的等剂量曲线

计划过程

在计划设计和外照射实施过程中有 6个主要步骤

1. 射束的剂量学

每个直线加速器的剂量分布都要在临床应用前测定。适合于每种高能线的吸收特点，这些测量需要用小的电离室剂量仪在水

箱中测定。剂量仪追踪预先设定的深度下记录与射野大小范围相对应的剂量曲线，同时测定带和不带楔形板的剂量。这还必须同时测定校正因子（输出因子），它可确定对应于吸收剂量所需要的放疗时间。

2. 计划用电脑

简单的计划可用图表和测定的射束数据曲线来进行。大多数计划是应用有特殊软件的强大功能的电脑来进行。运算是依据测定的射束资料，但是也依据运算法则，这法则依据在不同密度的组织中 X 射线的衰减和散射。密度信息是基于放疗定位中病人的 CT 扫描。

3. 靶区勾画

放疗计划最重要的步骤是确定放疗的靶体积，这包括肿瘤块（就是临床或影像肉眼能见到的）以及可能有肿瘤细胞的亚临床灶和有扩散危险的区域。更进一步边界还包括病人体位的移动、内部器官的运动和机械校正的误差。很有必要确定关键器官的位置，诸如辐射耐受性低的脊髓、眼睛和肾脏。所有边界轮廓的勾画，都直接画在作计划电脑中的 CT 图像上，覆盖可能涉及的区域。对于不复杂的治疗，可应用前后位以及侧位的放射图像确定靶和关键器官。

4. 剂量计划

剂量计划的目的是设计均匀的高剂量照射靶区，同时确保关键器官不超过耐受剂量。可变化的参数包括：

- 射野大小
- 射野方向
- 野数
- 每个射野的相应剂量（射野权重）
- 楔形板
- 补偿器的应用

5. 治疗的确认

野定位准确和关键器官没有过度照射是很必要的。治疗前在模拟机上拍片进行射野确认，也可以在治疗中进行拍片或电子门图像实时显像(electronic Portal imaging devices，EPID)来确认。

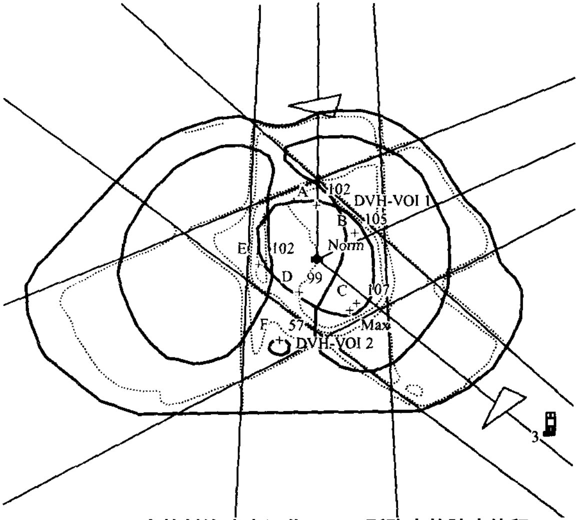


图 8.2 3个放射治疗束汇集于CT所确定的肺癌体积

6. 治疗的处方和实施

临床肿瘤学家给出适当的处方剂量和分次计划。结合野束构建信息，形成了一系列数据，描述准备进行的治疗。进入直线加速器的电脑验证系统，包括每个治疗控制的建立和实施。

进展的领域

三维计划

在过去的15年，放疗最显著的改变是用CT作计划。CT计划的优势在于：

- 更容易确定肿瘤和关键的结构器官
- 剂量计算更精确
- 治疗过程是真正的三维，为优化提供更多选择

在一定条件下，充分覆盖靶区，同时避免关键器官的损伤，有时只能采用非共面照射，这些计算只能应用CT信息在三维空间进行。

适形治疗／多叶光栅

放疗的目的就是使得高剂量体积适形符合靶区。常规治疗是应用矩型野结合有限的挡铅。不可避免地，一些正常组织受到不必要地高剂量照射。通过人工摆放与射野形状相符的合金挡块，自动化地则是用加速器的多叶光栅提高适形度。在此，射野可通过电脑控制的 1cm 宽的可变的光栅叶片插入射野来定型。减少正常组织受到高剂量照射体积，并可能提高靶区的剂量，由此提高肿瘤控制而不增加并发症。

靶区勾画／图像融合

为了推进适形放疗，更要重视靶区勾画。影像检查除了 CT 外，MR、核医学和 PET 检查都能提高靶区的准确确定，有利于多图像重叠或融合。

动态放疗／调强放疗

常规放疗很难治疗临近关键器官的不规则形状的靶。这可以通过动态放疗来改善。机架围绕病人转，持续发射 X 射线，射野形状随之而不断变化。换而言之，可以调整穿过固定射束的放射线强度。

生物计划

放疗的处方量是根据吸收剂量来计算。虽然不同的肿瘤和正常组织对某个给定的放射剂量反应不同。应用数学模型计算生物剂量来预测某个假定的放疗计划的肿瘤控制率（tumour control probability，TCP）、正常组织并发症（normal tissue complication probability，NTCP）是可行的。

电子束放疗

电子束应用于放疗已经 30 年。虽然电子放疗在生物上与光子放疗等同，电子的物理特征在治疗某些解剖部位的病变优于光子。与光子不同，电子拥有电荷，所以与穿过的正常组织相互作用，产生连续的能量损失，结果导致组织内出现边界明确的范围（放疗剂量在组织内沉积超过一定组织深度几乎消失了）。可治疗皮肤表面下几个厘米深的靶体积，而保护在此深处的关键器官。

穿透的电子与组织之间的常见作用中有几个负面的影响。特别是：

- 大野半影
- 皮肤下不连续的热和冷点
- 剂量的显著变化几近乎非均匀性

电子的产生

电子的产生必须用电子加速器，比如电子感应加速器、电子回旋加速器或直线加速器。所有这些加速器都能产生临床应用的X射线和电子束。应用加速器发出的一束窄电子束撞击一个厚的高原子序数的靶，产生韧致辐射光子。一个形状合适的平板滤过板转换韧致辐射光束前进方向，变成临床能应用的均匀一致的射束。在电子束内，X射线靶被移走，导出的电子被磁化扫描，经箔分散产生均一的宽的射束。大多放疗设备，高能加速器能产生X射线和电子束。这样，放疗专家在优化方案时，有这两种治疗手段进行选择。

因为在空气中电子散射明显，因此在治疗机器的头部安装准直器限光筒或被称作调整条，把电子束准直到皮肤表面。电子束可以通过放置在圆锥准直器末端的铅模或塑料板孔进一步的定型（常常被叫为电子成形），或用铅皮直接放到皮肤上。

电子束剂量特征

电子束在均匀组织内具有多种剂量学特征。

深度剂量特征

剂量缓慢到达最大值，然后迅速下跌，达到接近0剂量的等同于实用电子的范围深度。超过实用范围，任何放射剂量都有光子污染，它产生于加速器头和组织内部。污染的剂量大小变化取决于射束能量和加速器的设计，通常为最大剂量的1%～5%。

射野大小的影响

当射野大小比实用的范围大时，深度剂量曲线形状与射野的大小无关。对于更小的野，剂量最大值变化的深度变浅，而剂量跌落变缓。

入射能量的作用

电子的穿透深度取决于入射能量水中电子束实用的范围（cm），约等于：

$$R_p \approx E_0/2$$

在这里，E_0 是入射光束的能量，以兆伏级 MeV表示。

同样，类似临床应用范围——降低到最大剂量 80%的深度是：

$$d_{80} \approx E_0/3$$

电子线的表面剂量（通常指 0.5mm 深度）比高能光子的高，电子的表面剂量可达到低能的（小于 10MeV）85%到更高能的95%。超过剂量最大值的深度，跌落的速率是依据能量而变的。随着能量增加跌落速率减缓。

能发射电子的加速器通常有几个不同能量的电子线可供选择。能量范围可低到 4MeV，高到 50MeV 。但是临床最常用6～15MeV。

射束的剖面和伴影

比起光子，电子的半影大。对于电子线，跌落到中心轴90%的剂量，距离接近最大剂量深度的几何野边界约 1cm。例如 $10\times10cm^2$ 射野产生有效的野大小只有 $8\times8cm^2$。而相应的光子束距离仅 0.5cm。因此需要较大的射束来包一个临床给定的靶，从而获得临床有用的剂量。因为不能在交界部位所有的深度达到剂量均匀，电子线的特性使电子和光子束相邻时问题化。

近表面的不规则和组织不均一

表面外轮廓和组织成分的变化（组织非均一性）明显地影响电子束的剂量分布的形状。依据解剖位置，这些影响具有临床意义，有必要对影响的大小进行估算。

计算剂量的方法

电子束的剂量计算不像光子那么精确。因此在对关键器官放疗需要精确的剂量分布时，可能需要避免应用电子线。然而预测剂量分布的精确程度将随着剂量计算方法的改进而提高。

Ray 光线方法

是最早也是最简单的剂量计算方法。电子束假设从一个单个

的虚拟的源发出，沿着光线行进。沿着光线百分深度剂量曲线适当的调整改变，以弥补组织不均匀的影响。用这个方法进行的剂量分布的计算，不能反映出接近非均匀的边界处的电子散射，或接近表面不规则处的侧方的电子散射，因为这些效应能带来相当的剂量波动，光线法已经广泛地被笔形束方法替代。

笔形束方法

该方法的剂量计算分解了宽的电子束，分成了一系列窄的笔形束。在受照射组织中任何给定一点的剂量，是每个小笔形束积分峰值。单个笔形束都能被适当地改变到达非均匀性效应允许程度。因此包括了旁散射以及光线方向的改变。但是，用于改变笔形束的方法是必要的和大致的。

蒙特卡罗

对独立的穿过的电子束进行直接电脑模拟测量剂量分布是现在临床中出现的方法。这个计算技术模拟独立电子的轨迹应用随机样本理论上电子散射的横截面；因为它依赖随机数字，因此获得了蒙特卡罗作为该技术的名字。

临床应用

乳腺癌

- 术后胸壁或乳腺的治疗
- 切线或垂直的光子野
- 因为有快速的剂量跌落，对位于下方的肺部可能有副作用，但很小

皮肤

- 用于治疗皮肤肿瘤
- 金属网提高皮肤剂量
- 可安全用于软骨和骨骼上，比如耳朵
- 用唇和眼睑遮挡来保护眼睛和口腔
- 可用于全身皮肤照射，例如蕈样霉菌病

头颈

- 用于治疗头颈部癌淋巴结转移灶

- 光子束用于照射包括脊髓的整个区域
- 除了脊髓部位，可附加应用电子束

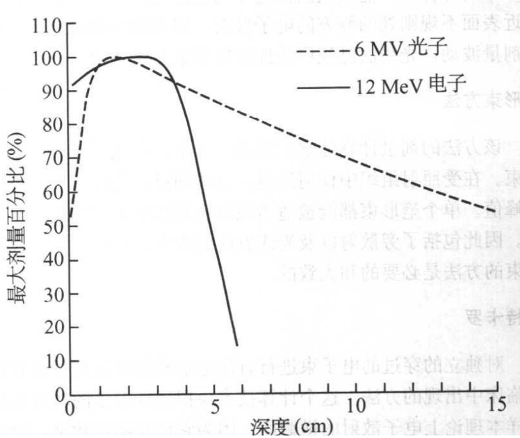


图 8.3　放疗射束在不同类型组织中的穿透

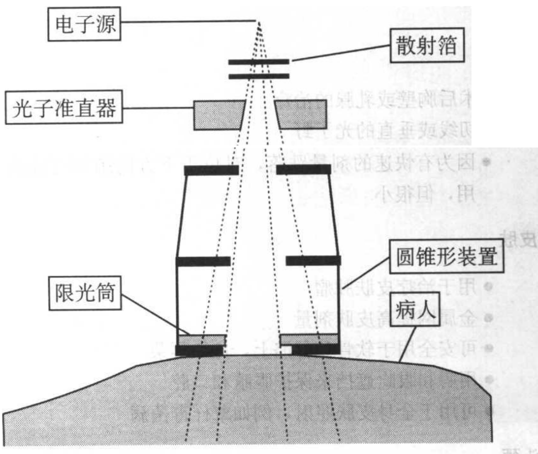


图 8.4　典型电子束准直系统（一些组分未显示）

术中电子线放疗

临床已经用电子线进行术中放疗。该技术是在外科手术暴露靶区后，允许使用特殊的限光筒对靶区进行照射。按照这个方法，靶区下方的任何正常组织都受到保护。但是该技术需要较多的劳力和资源，故限制了它的广泛应用。

治疗计划

放疗专家在制定治疗计划之前，首先要优化放疗剂量分布。治疗计划的目的是模拟计算剂量分布，尽可能应用一些适当的方式和能量接近射束的实际分布。每个射束的大小和方向必须确定好，伴以给定的放疗剂量，以及对射束本身固有的剂量分布调整修饰。为了达到这个目的，很必要知道来自照射束的精确的剂量分布。这些数据的获得都是从先前使用单位密度组织等效材料的测量而来的，并制出有用的图表（称为深度剂量分布）。这些资料确定了射束上的每个点的相对于参考点的剂量（通常用射束中心轴上最大剂量点）。参考点的深度随着能量增大而加深，日常放疗中适用的兆伏射束通常范围 1～3cm。

适用于治疗机器的所有临床设定范围的剂量分布都是必要的。病人的相对剂量分布是综合所有射束的各个剂量分布获得的，以等剂量线图展示恒定剂量线，称作等剂量线。放疗专家给出对应于一个等剂量线的绝对处方量，和为了得到各个单独射束的这个剂量，必须校准机器与参考点对应的处方剂量所指示的跳数。

机器跳数控制放疗质量，通过以往放疗测量数值进行完整的校正，制表提供输出因子。这些都随着临床用机械的设置变化而变化，对供使用的所有范围必须进行测量。

放疗分类

有两种放疗类型：

- 姑息，目的是减症
- 根治，目的是治愈

姑息放疗

姑息放疗计划是简单的过程，治疗常常由单个或平行相对的

野治疗。病人被当作单位密度组织均匀厚度的等效材料。

对于单野来说，常以参考点为处方剂量点，即射野中心轴上的最大吸收剂量点（或偶尔到深度某个点），平行相对照射束常以病人的体中线为剂量参考点

在所有病例中，治疗计划可用深度剂量表和剂量输出剂量表进行手工计算。姑息治疗的处方剂量通常剂量低于根治剂量，治疗区内或附近的敏感器官对剂量的限制，不成为大问题。

根治放疗

根治放疗计划更为复杂，要用电脑的计划系统来执行。主要目的是使靶区剂量高而均匀，而且同时确保任何敏感器官保持在强制的尽可能低的剂量下照射。确定病人靶区范围的解剖是很重要的，区域内的靶体积定位也是很重要，这样作，剂量分布才可得到精确计算。应用的方法则依据是在单独的二维计划上还是全部三维计划上计算剂量。

最简单的方法是通过模拟机或凭肉眼手工勾画外轮廓，以及利用前后位和侧位放射影像上确定靶点。应用治疗模拟机，特别是如果安装了 CT 模拟机可提供完整的二维计划的信息。

完整的 CT 扫描对三维计划是很必要的。这是目前最好的技术，它提供了所有必要的密度地图的信息，可用来进行剂量计算。

MR 扫描也能提供比 CT 更好的诊断信息，但是产生几何图像扭曲必须被纠正。因此 MR 只能用于辅助 CT 计划。

在制定治疗计划过程持续保持病人治疗体位是很必要；体位固定设施能辅助之。正确确定计划靶区体积（planning target volume，PTV）对于治疗成功很必要。肿瘤总体积（gross tumour volume，GTV）是可触摸到的或放射影像可显示的，但是必须包括周围的亚临床病灶，给出临床靶区体积（clinical target volume，CTV）。CTV 的外放边界允许治疗摆位误差，以及病人和器官在治疗中的运动，并且据此确定计划靶体积 PTV。从 GTV 到 PTV 在二维计划是直接的。然而扩大 CTV 到 PTV，因为相临的 CTV 大小存在显著差异，因此 CT 的切片在三维上不能提供直接的边界。进一步的问题是对应于 CT 层片宽度上 CTV 上下界的确定问题。这问题可用电脑计划系统中的三维体积生成计算法则来解决。

射野设置

优化射野设置，安排治疗特定部位病变已经被广泛接受，并被每个放疗中心列入规范，各个中心之间的差异很小。但是在头颈和胸部的一些部位需要个体化的射野安排。

总的来说，可以应用共面射野设置，但是如有完善的三维治疗计划系统，也允许进行非共面计划设置。射束能量越高，靶中心深度越浅，射野数量越少。在盆部应用高能的 3～4 个野，推荐 12～16MV。胸部 3 野用 6～8MV 则足够，因为用更高能量，肺组织内次级电子出现使剂量计算不确定。在头颈区， 2野足够,可应用 4～6MV。提供接近入射表面高剂量，同时使出射的皮肤剂量最小是很必要的。

射野中心轴交叉的一点（被称为等中心）位于 PTV 中心。治疗射束方向的选择要尽量避开辐射敏感结构。使射束均匀围绕病人是获得靶区均匀剂量分布的优先前提。射束方向的选择上尽量接近靶区深度，以降低病人总剂量。

射野大小

应该选择射野大小，结果使包绕 PTV 的高剂量体积的最小的剂量不小于 95%等剂量线。为了达到此目的，由于射野边界存在剂量跌落，故射野必须大于 PTV 。边界需要扩大 6～10mm，这依据有多少射野弥补跌落的剂量。

三维计划的发展极大地求助于射野方向观方法（beam's eye view，BEV）上射野大小的确定。在这里，观察者是位于放射源位置。任何结构的投射都在 CT影像平面图上勾画，定位时与治疗同一中心轴。射野方向投射是与 PTV 投射重叠。该方法对优化野方向区分开靶和敏感器官是有帮助的。

适形放疗技术应用与日俱增，射野形状与 PTV 更趋于相匹配。通过应用个体化挡铅或多叶光栅用于各个射野上，而两者必须用 BEV 方法。

射野权重

一个射野对靶区剂量的相对贡献被称为射野权重。不同中心对此定义不同，既可以定义为相对剂量对等中心点的贡献，也可以定义为对参考点的贡献。调整射野权重是获得 PTV 均一剂量分布的方法。如果每个野都给等中心几乎相等的剂量，那么将获

得好的均一性。需要关注的是保证在射野方向的入射剂量不要过多。

射野固有的剂量分布可通过加楔形板来改变。楔形板可用来改变剂量分布，在野内一个方向产生剂量坡度。楔形板可用来补偿皮肤表面斜坡度或当射野不均匀地分布在病人周围空间时，辅助在 PTV 内获得均一剂量。楔形板的特点是成角度射线穿过，等剂量曲线是倾斜的，以及几种角度都是可选择的，产生的最大斜角为 60°。

优化射野权重和楔形板的选择是根据剂量分布与所需要的靶的适形度，以及是否符合放疗专家的要求来评价和决定的。对射野在二维方向调整可用物理补偿来实现，或通过动态的多叶光栅来实现。

治疗模拟机的应用依据病人计划的资料。在三维 CT 计划，放射肿瘤学家经常在相关的 CT 片上勾画 CTV 轮廓和任何要害器官。用电脑图像反映病人的 CT 资料可用来模拟治疗光束。这可被想为虚拟模拟和病人在治疗计划后期时只进行治疗模拟，并要进行剂量验证。

治疗单

治疗计划的最后一步是产生治疗单，提供一系列指导治疗的指令，允许治疗放射图像按计划固定病人摆位，实施正确的剂量分布，包括用于各个野的监视器数量。经过计划的、各阶段的一系列检查确保准确性，这些已形成质量控制系统，比如 ISO 9002，包括充足的文件和工作指导。

全身放疗

使用高剂量化疗和／或放疗的强化治疗来尝试提高敏感肿瘤的治愈率。对一些良性疾病比如再生障碍性贫血和地中海贫血，在正常供体骨髓移植物移入之前，用骨髓杀灭治疗（通常单独使用化疗）来克服潜在的宿主问题。

目标

- 清除任何可能残留的恶性病变
- 去除残留的骨髓以允许外周血干细胞或骨髓的植入
- 产生免疫抑制（特别是非单倍型完全相同的移植物）

高剂量治疗的适应证

急性淋巴细胞白血病

- 高复发风险者（比如白细胞计数>100 000 或有染色体特殊异常者）可以在第一次缓解时进行治疗
- 第二次及其以后的缓解——任何一个没有因为年龄或可能并发症而被排除者

急性髓性白血病

高剂量化疗、全身放疗和骨髓移植或干细胞挽救的联合治疗适用于所有年龄在 2～50岁之间有合适配型供体的病人。

淋巴瘤

高分级的非霍奇金淋巴瘤病人第一次复发后可考虑此种治疗。原发化疗抗拒的或在诱导缓解后广泛播散的或复发的霍奇金淋巴瘤病人也可考虑此种治疗。

骨髓瘤

50岁以下、身体状态良好和对首次化疗反应良好的病人耐受最好。

其他恶性疾病

包括进展的生殖细胞瘤和神经母细胞瘤。

造血功能重建的类型

- 自体的移植物可以是外周干细胞或在高剂量治疗前冷藏保存的骨髓
- 同种异体的：通常使用匹配或不匹配（1 个相同的单型）的骨髓，一般从家庭成员获得或从一个供者名单上获得

治疗前筛选

- 病人应处于缓解期
- 心、肾、肝和肺功能应足够耐受化疗和全身放疗的毒性
- 应对暴露于与全身放疗有相同副作用的药物或与其潜在的副作用相似的药物进行评估。常见相互作用：门冬酰胺酶

的神经毒性、顺铂或异磷酰胺的肾毒性、甲氨蝶呤或博来霉素的肺毒性和环磷酰胺或蒽环类抗生素的心脏毒性
- 中枢神经系统、睾丸和纵隔内等部位隐匿性病变或大块病变需要进行附加治疗
- 应获得患者知情同意

准备

通常，在全身放疗前 48～72 小时给予大剂量环磷酰胺。尽管 Memorial Sloan Kettering 的实验结果显示在全身放疗后给予环磷酰胺可能获益，但在其他的研究中，合并化疗时，化疗都是在全身放疗前进行。

治疗开始前 1 小时静脉给予止吐药物，包括 5-羟色胺拮抗剂和地塞米松如果还需要镇静，可使用苯巴比妥或地西泮。对幼儿可能还需要使用氯胺酮麻醉。

技术

- 直线加速器或钴机——能量最好在 6MV 左右
- 为便于操作，宜采用分次全身放疗
- 病人躺在身前放置有甲基丙烯酸甲酯板的治疗床上，两侧或背后与侧面交替放置甲基丙烯酸甲酯板（用于提供足够的皮肤剂量）
- 使用对穿野治疗，每野治疗时间各半
- 为了使照射野的大小能够包括整个躯体，床应放置在距离机器相当远的地方
- 使用前后和后前野分次治疗时，因为有体表变化及组织器官密度的差异（特别是肺），剂量分布很不均匀。这可以通过使用填充物或肺挡块来修正，但是在剂量没有超过任何正常组织的耐受量时则不需要使用上面提到的填充物或肺挡块
- 损伤风险最大的是肺

剂量计算

双氟化锂剂量仪或二极管可用于测量全身的剂量分布。它们可分放在上肺、下肺、纵隔、腹部或盆腔相应的皮肤上。正中线的剂量可被当作是前后和后前剂量读数的平均值或者在计划系统上通过对全身 CT 扫描图像来进行全身的剂量计算。

剂量方案

成人

最适的处方剂量是：采用分次照射，总剂量为 13.2～14.4Gy。因为肺的剂量限制毒性，肺的最大剂量不能超过 14.4Gy。

儿童

可以承受比成人稍高的剂量。在 MRC 资料中，采用的是 4 天以上给予 8 次放疗，每次 1.8Gy。很多其他的剂量方案也被广泛使用，且经实践证明疗效满意。

治疗的毒性

急性反应

- 恶心和呕吐一般在首次放疗后大约 6 小时开始出现
- 腮腺肿胀——发生在首次放疗 24 小时内，然后自发消退，但常常遗留口干
- 低血压
- 发热——用类固醇可以消除
- 腹泻——作为胃肠道粘膜炎的结果在第 5 天出现

迟发毒性

- 肺炎，表现为呼吸困难或有特征 X线片表现
- 在第 6～8 周出现由一过性脱髓鞘引起的嗜睡，特征是疲倦和食欲差，有些病人还有恶心，但可在 7～10 天内自发消退

晚期毒性

- 20%以下病人出现白内障，2～6 年中发生率增高，然后达到一个平台
- 激素改变——多因精子缺乏和闭经引起不育；非常偶然也有生育力保留的，而且可以正常妊娠，不增加后代畸形率
- 甲状腺功能低下，可以由甲状腺单独受损引起，也可合并垂体的损伤

- 对于儿童，生长激素的产生受损加上全身放疗会引起早期骨骺融合，可导致生长发育障碍
- 诱发第二恶性肿瘤——第二恶性肿瘤的风险增高 5倍。脑肿瘤可能与全身放疗有关，口腔癌和直肠癌也有类似报道
- 淋巴系统恶性肿瘤可以由长期的免疫抑制引起

临床结果

临床研究显示，对急性髓性或急性淋巴细胞性白血病人，高剂量治疗加适当的挽救治疗比起常规化疗来，患者生存率高。对高危的淋巴结阳性的乳腺癌病人、Ⅳ期神经母细胞瘤和高分级的淋巴瘤，高剂量治疗也显示一些获益，但是在这些治疗中，高剂量治疗的作用需要进一步证实。

化疗合并或不合并全身放疗的比较尚未得到结果。全身放疗被建议用于需要更多的免疫抑制时（如不匹配的移植物）。化疗被推荐单用于良性疾病是因为合并全身放疗后会增加诱导第二肿瘤的风险。另外，必须根据不同条件的毒性模式来选择治疗方案。

因为生长发育的问题相对不重要，因而全身放疗更多地用于成人。

近距离治疗

近距离治疗指将放射源放置在靶区内或靠近靶区，例如将源放置于肿瘤中心的一种放疗方式。

适应证

- 可确切了解肿瘤的范围。因为通常治疗靶区是一个相对小的体积，而遗漏部分肿瘤会有很大的风险
- 治疗部位比较方便，容易置入或取出放射源，并可以满足放射源放置的几何学要求

优势

- 随着放射剂量的增加，肿瘤局部控制率提高，但正常组织损伤概率也随之提高。近距离治疗允许对一个小的肿瘤体积局部给予高剂量放疗，增加了局部控制的机会，而周围正常组织因放射剂量迅速跌落，产生并发症的概率下降
- 整个近距离治疗的过程很短，一般为 2～7 天。持续低剂

量放疗利用正常组织与肿瘤组织在修复及再群体化上的差异，可产生不同的杀伤作用，增加了治疗比

- 乏氧细胞对放疗相对抗拒。低剂量率放射治疗期间可以发生再氧合，最初放射抗拒的乏氧细胞经氧合后可以变得敏感
- 靶区内的剂量分布通常是不均匀的。治疗量一般指的是治疗区周边所接受的最小剂量。肿瘤中接近辐射源的区域通常接受 2 倍的治疗剂量，乏氧细胞一般在无血管区，有时是在肿瘤中心的坏死区内，中心接受更高剂量有助于杀伤这些对放射相对抗拒的乏氧细胞
- 不规则形状的肿瘤可以通过慎重选择辐射源的位置以保护周围重要的正常组织

缺点

- 很多放射源都发射 γ 射线，护理人员及医务人员治疗病人时可能会接受到较低但有危害的辐射。通过后装技术或使用低能放射核素可以使医护人员的辐射暴露降至最低
- 尽管近距离治疗可用于外照射放疗或化疗使肿瘤缩小后的加量放疗，但一般不适合于治疗大的肿瘤
- 根据平方反比定律，随着与源距离的增加，放射剂量迅速下降。要给予需照射的组织充分的治疗，精确的几何定位是关键的。根据施源器类型、肿瘤解剖部位及肿瘤周围的剂量限制组织的不同，源的排列方式多种多样。精确的放射源或施源器的放置需要专业技巧及训练，这不是随便可以做到的
- 肿瘤周围结构，如淋巴结可能含有肉眼的或显微镜下可见的癌时，不能使用植入或腔内治疗

类型

- 腔内治疗——放射性物质放在体腔内
  - 用于——妇科肿瘤
  - ——支气管癌
  - ——食道癌
  - ——胆管癌
- 组织间插植——放射性物质插在组织内
  - 用于——乳腺癌

——舌癌

——口底癌

——肛管癌

- 肿瘤表面贴敷

——皮肤肿瘤

——眼睛肿瘤

植入方式可分为手工植入、后装及远程后装。应尽可能地避免手工插植放射源，以减少操作医生及护士的放射危害。后装治疗是指预先在肿瘤区内插植入空心针、导管或施源器，其后再放入放射性物质。这些所谓的“冷”施源器在插入时对医生或护士没有辐射，是安全的，可以保证最佳的放射源几何位置。

后装放疗可以手控或遥控（使用机器如 Selectron，通常用于治疗妇科癌），远程后装的不锈钢小珠中，例如装有钯，在计算机控制下通过气动可安全地从铅通道进入子宫内和阴道内的施源器中。这完全消除了对环境及护理人员的放射性。

有些远程后装机器使用高剂量率源，如 Microselectron（高活度的铱源）或 Cathetron（高活度的钴源),治疗可在几分钟内完成。

大多数植入是可移走型的——给予处方治疗剂量后移走放射源。不过，如果使用半衰期短的同位素如 ^{125}I或 ^{198}Au则可永久性植入，它们可以以粒子的形式植入肿瘤内，在放射性完全衰退后这些粒子仍留在肿瘤内。

放射性核素

发射 γ射线的放射性核素

镭作为近距离治疗的主要 γ 射线放射源已经使用了很多年，现在已经不用了。它的 γ射线主要来源于其气体子体——氡。镭管及镭针必须要气密性好且应经常检查有无漏气。这种放射线穿透性强，需要很厚的铅防护层来提供足够的放射保护。 ^{137}Cs 没有气体子体，有效半衰期是 30 年，放射线的穿透性相对小，为 660Kev γ射线——它几乎已经完全取代了镭，尤其是在妇科肿瘤方面

^{192}Ir被制成柔韧的线型，在组织间治疗中比传统的镭或钯针有更多的优势。细线（直径 0.3mm）可插入预先置入肿瘤中的、可屈的尼龙管或后装针中。粗线（直径 0.6mm)，制成发夹

形状，可以通过合适的引导直接植入肿瘤中。在美国，铱也可以制成塑料壳密闭的粒子。铱产生能量为 330Kev 的 γ射线，2cm 厚的铅防护层可以提供很好的保护。铱唯一不足的是半衰期相对较短（74天），每次植入时都必须使用新材料。

^{125}I半衰期为 59.6 天，被用于前列腺永久性植入。因为半衰期相对短，产生的 γ射线能量（27～35Kev）非常低，从病人植入部位漏射出来的放射线非常少，因而可以允许病人早点出院。

发射 β线的放射性元素

薄片状的 β线放射源主要用于眼部肿瘤贴敷治疗，可以用 ^{90}Sr或$^{106}Ru/^{106}Rh$ 制成。

发射中子线的放射性元素

^{252}Cf过去一直用于治疗妇科肿瘤。中子放射源的优势在于它对乏氧肿瘤更有效。因为放射危害大，这类源的使用常受限。

剂量测量法

根据所用系统的不同，放射性物质按其不同的分布规则植入组织。在欧洲，经典的 Parker-Paterson 系统和 Quimby 系统已被 Paris 系统代替，后者特别适于使用铱线源插植治疗。该系统中，使用同样直线密度的线源，按平行、直线和等距（相距 8～20mm）排列。为了补偿“不交叉的”末端，线源的长度应比治疗肿瘤要求的长度超出 20%～30%。在插植体积内，源在横切面应排列成等边三角形或正方形。

肿瘤剂量可以使用图表如 Oxford 相交线曲线手工计算，也可用计算机计算。首先计算基础剂量率（源间的、平均的和最低价值的剂量率)。治疗剂量(如 65Gy/7d）定义为参考剂量曲线(85%的基础剂量)。

表面施源器如模板和一些腔内治疗的处方剂量点通常距施源器 0.5～1.0cm。妇科肿瘤的腔内治疗是个特例。最常使用的处方剂量点为 Manchester A 点，定义为宫颈管旁 2cm，宫颈口上方 2cm。使用这个参考点进行计算可以很好地预测输尿管、膀胱、直肠及其他盆腔器官的晚期放疗损伤。国际辐射单位委员会(the international commission of radiation units，ICRU）38 号报告建议[1]，在以后的妇科治疗中靶体积（定义为 60Gy 等剂量线

所包含的高度、厚度和宽度）的剂量应该用吸收剂量来表示。

未来发展方向

使用先进的三维计划系统结合 CT或 MRI扫描来确定整个肿瘤的剂量及周围重要的正常组织的剂量的方法已越来越多见。和定义纯物理剂量一样，不同组织的生物效应也可以用生物效应剂量来表示。

随着高剂量率远程后装治疗机的普及，工作人员的放射性暴露一直在减少。分次高剂量妇科插入治疗的并发症发生率也比手工插入低剂量率源的并发症发生率要小。由于高剂量“脉冲”插入治疗具有更优的剂量分布和更均匀的靶体积放射量，它将取代连续的低剂量率植入。

术中放疗

放射治疗的一个根本问题就是如何在瞄准靶区病变组织的同时避开未受累的正常组织。包括很多方法：

- 外照射治疗（external beam radiotherapy，EBRT）中越来越多地使用先进的计划
- 近距离治疗
- 放射免疫治疗
- 硼中子俘获治疗（Boron neutron capture，BNCT）
- 术中放疗（intraoperative radiation therapy，IORT）

在这些技术中有一些重复，比如很多疾病近距离治疗时置入源要在全麻下进行，包括前列腺癌，因而也可称作“在术中”。

术中放疗最吸引人的地方是可以手术暴露受累的组织，并且可以选择性治疗，减少了未受累组织的损伤。最大缺点是手术室内需要特殊的治疗设备。而且，这相应地提高了现代治疗（相对于诊断而言）对工作人员放射防护的要求。与外照射相比，术中放疗要求放射肿瘤学家在治疗期间必须一直在场，而外照射则没有这种要求。

调查

长期随访的资料有限，但动物研究提示只要敏感器官比如较大的神经、血管、脊髓或小肠被置于照射野之外，术中放疗长时间暴露于高达 30Gy 时后遗症风险很低。在大的动物模型中神经

损伤的阈值为 20～25Gy，潜伏期为 6～9 个月，在 10～15Gy 以下损伤非常小。

进一步需要考虑的因素是晚期恶变——在一系列关于狗的研究中．与其他治疗模式的比较，术中放疗诱发肉瘤的发生率高比如治疗计划等材料非常复杂，仅有有限的进展方面的资料可用[2]

特定肿瘤

直肠癌

- 对原发或复发的肿瘤均可能有用
- 复杂的治疗
- 高花费
- 过硬的资料很少

胃及食管

- 剂量最高达 20Gy——安全
- 更高剂量——显著的并发症
- 没有随机研究的资料

胆管

- 不能切除的胆管肿瘤受益有限
- 治疗复杂
- 对小的残余病变可能有用

胰腺

- 技术可行
- 毒性可接受
- 受益小或无

头颈肿瘤

- 安全，可耐受
- 从有限的几个中心得到鼓舞人心的结果
- 过硬的资料很少
- 对小的残留病灶或复发病变可能有效

脑

- 疗效差
- 肿瘤可沿着白质播散
- 硼中子俘获治疗：硼化合物暴露在低剂量的中子线中，俘获中子，释放出7个锂核及α粒子——范围小于1个细胞的直径早期者有效；在日本有15%的长期生存率

其他肿瘤

- 可能对儿童肿瘤或软组织肉瘤有价值
- 没有随机研究

结论

术中放疗是一种有希望的技术．但主要受制于技术和后勤的问题。外照射适形计划和放射技术的持续发展，减少了从术中放疗获得的治疗收益。另外，适形放疗计划和放射量测量的重复性更佳，因为在大部分病例中分次方法没有改变，不引起特殊的放射生物学问题。

Ⅲ期病历资料的缺乏可能限制了术中放疗的发展，限制了它在一个有评价长期效果的研究基础的专家中心的使用。现在，术中放疗还未成为肿瘤临床实践主流的一部分

开放性的放射性核素的作用

肿瘤学中核医学常被用来确定原发肿瘤的部位、明确肿瘤的大小和发现转移灶。放射性示踪剂可被用于监测治疗的反应及发现复发。

放射标记的示踪剂

放射性药品由药物与标记于其上的发射γ射线的放射性核素组成。某些病理过程如恶性肿瘤可导致该区放射性药物的动态变化及分布与正常组织不同。从形态学上不可能发现肿瘤内的生化改变在反映局部生物化学这一方面．闪烁显像术与其他影像学方法相比是独一无二的。解剖的和功能的信息经常是互相补充的。

一些放射性药物不仅可用于诊断，也可用于治疗。最广为人

知的例子就是^{123}I和^{131}I，它们可以浓聚在有功能的甲状腺组织中。其他放射性药品还有^{201}Tl和^{67}Ga。适于闪烁照相的理想的放射性核素是不存在的，但^{99m}Tc拥有不少优点。

闪烁显像方法

传统上，γ照相机被用于闪烁成像。静态γ照相机需要几分钟时间来获得二维图像和全身图像。单光子发射断层照相机（single photon emission tomography，SPET）采用与CT相似的计算机技术可得到横切面图像。SPET的主要优势是敏感性更高，三维定位更准确。

正电子发射断层照相机

正电子发射断层照相机（positron emission tomography，PET）使用发射正电子的放射性核素可提供大量的断层摄影图像。用^{18}F标记的氟脱氧葡萄糖可用来测量葡萄糖的利用，用^{15}O标记的水可用来显示脑血流。PET扫描对鉴别原发肿瘤和转移瘤、研究肿瘤活性、细胞转归率及其对治疗的代谢反应等可能有用。

在诊断及随访中的应用

骨闪烁显像

骨闪烁显像通常在注射550MBq ^{99m}Tc标记的亚甲基二磷酸盐（^{99m}Tc-MDP）或^{99m}Tc标记的羟亚甲基二磷酸盐（^{99m}Tc-HDP）后2～4小时进行。可获得多平面图像和全身骨骼的整体图像。骨闪烁显像对发现原发或转移的骨病变有很高的敏感性。因对成骨细胞活性缺少反应，成骨细胞的病变在骨扫描上表现为“冷”缺损。

据报道，骨闪烁显像在乳腺癌、前列腺癌、支气管癌、胃癌、骨肉瘤、宫颈癌、尤文肉瘤、头颈部癌、神经母细胞瘤和卵巢癌中敏感性高（80%～100%）。在黑色素瘤、小细胞肺癌、霍奇金病、肾细胞癌、横纹肌肉瘤、多发性骨髓瘤和膀胱癌中敏感性稍低，为75%左右。

肝闪烁显像

通常在静脉给予50～100MBq大小不等的^{99m}Tc标记的胶体

微粒（直径 0.3～1.0mm ）之后进行常规的肝闪烁显像。放射活性物质通过吞噬作用进入并聚集于网状内皮系统细胞内。网状内皮系统在肝和脾中均匀分布，在骨、骨髓和肺内分布稍少。

肝闪烁显像的最常用的适应证是用于发现空间占位病变。目前，一般认为超声显像和 CT 比闪烁显像更有效。

单发的非囊性病变可能会涉及一个临床问题。通过无创手段区分血管瘤和转移灶、肝细胞瘤和肝细胞癌、滤泡结节状异常增生和转移灶在临床病人管理中很重要。^{99m}Tc标记红细胞、亚氨二醋酸（iminodiacetic acid，IDA）或者^{67}Ga 闪烁显像研究可作为更专业的描述肿瘤特征的无创性方法，是胶体闪烁显像的补充手段

甲状腺闪烁显像

放射性^{131}I、碘化钠的^{123}I和高锝酸钠中的^{99m}Tc都是放射性核素，可用于甲状腺显像。虽然^{131}I廉价而且容易得到，但它的缺点是物理半衰期长，且释放 α粒子，会出现对甲状腺和胃肠道的持续照射。^{123}I显像有很多优秀的物理学特性，且物理半衰期是 13 个小时，但因价格昂贵，使用受限。 ^{99m}Tc可被甲状腺摄取，但它不是有机的结合，经过一段时间后可从腺体中清除。

肿瘤学中甲状腺闪烁显像的适应证：

- 评价孤立的或明显的结节
- 分化的甲状腺癌术后随访

^{99m}Tc或^{123}I甲状腺闪烁显像可以根据结节的功能状态来确定是否为恶性病变。高功能性结节几乎全是良性的，但热结节中有 4%为恶性的。无功能性的结节大部分为良性的囊肿或腺瘤；16%～20%孤立的无功能性的结节为甲状腺癌。

髓性甲状腺癌闪烁显像可以使用^{201}Tl ^{99m}Tc-DMSA-V、^{131}I或^{123}I标记的 MIBG（^{131}碘-间碘苄胍）及^{111}In或^{123}I标记的生长抑素类似剂。这些方法检测原发灶或转移灶的敏感性很低。^{111}In-奥曲肽作为一种新的标记物，其发现髓样甲状腺癌的阳性率为 66%，而^{131}I-MIBG 为 35%。^{131}I-MIBG闪烁显像的价值在于判定病人是否从使用这种放射性药物的治疗中获益。

神经内分泌肿瘤的显像

嗜铬细胞瘤和其他神经嵴肿瘤可以用^{123}I或^{131}I-MIBG 很好的显示。MIBG 的分子结构和去甲肾上腺素有些类似。常常在静

脉注射 370MBq ^{123}I-MIBG 或 37MBq ^{131}I-MIBG 之后 24h、48h、偶尔在 72h 进行闪烁显像。MIBG 显像在神经母细胞瘤中的敏感性为 92%，特异性接近 100%，是一个很有用的技术，可以用于检测、分期及随访。另外，它可以作为使用 ^{131}I-MIBG 治疗的潜在指示剂。

生长抑素是一种多肽激素，生物半衰期短。这种激素的受体存在于许多神经内分泌器官的细胞表面。现已合成了一个用于治疗的长效抑制剂——奥曲肽。^{111}In标记的奥曲肽可被用于显像，在注射 111MBq 之后 24 及 48h 后进行。生长抑素受体闪烁显像可能的临床价值是发现隐蔽的原发肿瘤、检查转移灶以明确分期、治疗后随访和筛选那些可能从未标记的生长抑素姑息治疗中获益的病人。

^{111}In 标记的奥曲肽闪烁显像对分泌抑肽酶的肿瘤的总的敏感性大约为 75%，对类癌而言，大约为 85%。这些肿瘤通常很小，不容易被 CT 或 MRI 发现。

单克隆抗体

单克隆抗体识别人类肿瘤相关抗原方面的发展为核医学提供了新的思路。抗体和片断（Fab）用 ^{131}I、^{123}I、^{111}In 及 ^{99m}Tc 标记后可用于闪烁显像。单克隆抗体闪烁显像可以发现结直肠肿瘤的隐蔽病变；在血清标记物升高时可用于确定肿瘤复发部位；鉴别肿瘤残存和术后纤维化。对卵巢癌，放射免疫闪烁显像可能的作用是评估化疗效果、评价治疗后的盆腔肿块的活性及评价血清升高的肿瘤标记物。

肿瘤组织显像

核医学技术对肿瘤进行定性的作用有限。X线片、超声、CT 和 MRI 等方式通常在解剖结构显示上更有优势。亲肿瘤的放射性药物的价值在于它有从治疗后特异残存的肿块中区别出存活肿瘤的能力，并且可以方便地通过全身显像检测潜在的其他病变。

一般在静脉注射 180MBq ^{67}Ga- 枸橼酸盐 48～72h 之后进行镓闪烁显像。由于检测腹部病变很困难，它在确定霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤最初分期上的价值有限。对霍奇金病及其他淋巴瘤病人，镓闪烁显像，包括 SPET 是残存有活力肿瘤组织的一个指示剂，比 CT 预测的价值要好。

^{201}Tl 广泛用于心肌灌注显像。在过去几年里，它在肿瘤学的应用越来越让人们感兴趣。^{201}Tl显像在鉴别低分级与高分级的神经胶质瘤和鉴别肿瘤复发与瘢痕组织方面很有用。

肿瘤治疗相关的器官和组织损害的评估

通气／血流比肺闪烁显像

病人术后（全肺切除或肺叶切除术）丧失大部分肺功能。通过通气／血流比肺闪烁显像可以获得足够的关于局部通气和灌流的信息。通气／血流比肺闪烁显像也可被用于放疗后肺损伤的评估。典型的情况是放疗过的肺区域血灌注减少。

心脏损伤中的左心室功能

阿霉素和其他蒽环类抗生素衍生物是有效的化疗药，但它的一个主要的限制性副作用是心脏毒性。治疗策略中一个基本的方面是连续性监测休息时左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF)。为了保持连续测量的重复性良好，放射性核素心室显像应使用标准化条件。LVEF 下降是心脏毒性的一个较晚表现。最近新发展用^{111}In 标记的抗肌凝蛋白抗体闪烁显像来直接检测肌细胞损伤。

淋巴闪烁显像

对由放射治疗或淋巴结切除术引起获得性淋巴水肿的乳腺癌病人，淋巴闪烁显像在评估淋巴引流的能力和／或选择可能的吻合手术的定位中很重要。

使用开放性放射源治疗

亲肿瘤放射药物靶向放疗已使用了大约半个世纪。一般要求放射性药物对肿瘤组织有特殊的亲和力，靶区背景比高，滞留时间长。为了起到治疗效果，放射性同位素释放的射线应具有足够的能量，而且在短的距离内能被吸收，以保证仅照射到肿瘤组织。临床用于治疗的一些放射药物有 ^{131}I、^{89}Sr、^{32}P、^{186}Re、^{153}Sm及^{90}Y。

^{131}I 治疗分化的甲状腺癌

^{131}I广泛用于治疗良性甲状腺疾病和术后的分化的甲状腺

癌。^{131}I可用于全甲状腺切除术后残留的甲状腺组织的“切除”和转移或复发的病灶的治疗。

^{131}I-MIBG治疗神经嵴瘤

^{131}I-MIBG用于神经嵴瘤的核素治疗获得了成功。给药后1周进行治疗后闪烁显像，可获得进一步的证据。50%以上的恶性嗜铬细胞瘤和35%的神经母细胞瘤病人治疗后有反应。使用^{131}I-MIBG治疗神经节细胞瘤和髓性甲状腺癌也有一些成功的报道。

亲骨性放射性药物用于治疗难治性骨痛

在乳腺癌、肺癌或前列腺癌病人中骨转移瘤的发生率高达85%。亲骨性放射性药物与钙或磷的药物代谢动力学特性相似。^{89}Sr是一种钙类似物。^{32}P、^{186}Re、HEDP（1-羟基-1，1-二磷酸钠乙烷）和^{153}Sm都是磷的类似物。

应用^{32}P正磷酸盐治疗骨痛有效，骨髓毒性限制了它的广泛使用。^{89}Sr是最早用于系统治疗前列腺癌骨转移的同位素。静脉注射150MBq的^{89}Sr之后，这种放射性药物聚集在高骨翻转区，如转移灶周围的反应骨。短暂的白细胞减少可在6周后出现。单一^{89}Sr给药后，75%～80%的病人疼痛迅速缓解，更多的骨病变进展变缓，效果可持续1～6个月。

^{186}Re-HEDP是一种新的放射性药物，它和^{99m}Tc标记的二磷酸盐有相似的化学和生物分布。某些病人注药后7周左右出现症状减轻。其造血的毒性很低。^{153}Sm-EDTMP（乙二胺四甲撑磷酸盐）优先在骨转移灶中浓聚，而且很快经肾从血液中清除。

腔内治疗

直接向胸膜腔、心包、腹膜、膀胱、脑脊液和囊性肿瘤内注射放射性药物，有一定的好处，即放射性药物直接到达肿瘤组织而不增加系统的负担。胶体和单克隆抗体用^{32}P、^{90}Y或^{131}I标记后可用于这种目的。

单克隆抗体

自从20年前发现单克隆抗体后，它一直被认为是肿瘤治疗最根本的“魔术弹”。过去的目标是发展那些特异性的活性肿瘤细胞靶向的单克隆抗体，而且它还可以作为治疗这种疾病的射线载体。最近，放射免疫治疗遇到的问题比它取得的成功更多，前

景难料。

参考文献

1 ICRU Report 38 (1985) *Doses and volume specification for reporting intra-cavity therapy in gynaecology.* International Commission on Radiation Units and Measurement. Bethesda Md, USA.

2 ICRU Report 58 (1997) *Dose and volume specification for reporting interstitial therapy.* International Commission on Radiation Units. Bethesda Md, USA.

推荐阅读

1 Nag, S. (ed.) (1997) *Principles and Practice of Brachytherapy* Futura, New York.

2 Dische, S. and Saunders, M.I. (2000) Modified fractionation schemes. In *Oxford Textbook of Oncology* (2nd edn). Oxford University Press.

（徐　刚　张　敏译　肖绍文　张珊文校）

第 9 章　化 疗 原 则

联合化疗的理论基础　*107*
烷化剂　*108*
抗肿瘤抗生素　*112*
抗代谢药　*116*
顺铂及其衍生物　*123*
拓扑异构酶抑制剂　*128*
抗微管药　*131*
剂量强度　*137*
化放疗　*139*
药代动力学／抗癌药物药效学　*141*
推荐阅读　*145*

联合化疗的理论基础

化疗药具有细胞毒性，杀伤癌细胞，目前化疗药物的作用靶点有：

- 核酸的化学结构
- DNA 或 RNA 的生成
- 细胞分裂的生物动力学（如纺锤体毒性药物）

细胞毒性药物的发现和发展是与对相关化学发展平行的。由于缺乏特异性，很难使药物在杀伤肿瘤细胞的同时不损伤正常细胞。单一药物完全清除临床上明显的肿瘤并达到持久的缓解或治愈是很少见的。

细胞毒性药物可按照以下标准分类：

- 化学性质或作用机理
- 来源（天然产物）
- 细胞周期特异性或周期非特异性

以下是设计联合化疗的基础：

- 每个药物具有抗肿瘤活性
- 每个药物的作用机制不同
- 药物间最好没有重叠的毒性
- 选择作用于不同细胞周期的药物
- 药物间没有共同的耐药机制

联合化疗的目的是增加分次的细胞杀伤（fractional cell kill），从而改善肿瘤对治疗总的反应。在一定限度内，高剂量细胞毒性药物可杀伤更多的细胞，因而每一种药物均应足量（因此应该选择毒性无重叠的药物）。

联合用药也要考虑肿瘤的生长肿块通常是由处于不同周期的细胞组成的，因此作用于不同位点的药物联合理论上可以增加对细胞的杀伤。

一些肿瘤类型存在"多药耐药"，这是由于细胞表面表达外流泵将药物从细胞内泵出引起的。这种耐药对一些天然来源的抗肿瘤药物比较明显，因此联合化疗不应该包括 2 种上述药物。

制定联合方案时还需考虑到以下因素：

- 给药的计划
- 给药的频率
- 药物间可能的拮抗或协同作用
- 药物间可能的药物动力学及药效学的相互作用

正在发展中的新药是针对肿瘤的其他恶性生物学行为的,包括：

- 血管生成
- 旁分泌及自分泌的生长调节因子
- 细胞间的相互作用

如何将这些药物加入到新的或现有的联合化疗中去，改善病人的愈后是未来治疗的挑战。

烷化剂

烷化剂是最古老的抗肿瘤细胞毒性药物，它们通过烷化基团与 DNA 共价结合。烷化剂可以分为两组：

- 单一功能——有一个反应基团
- 双功能——有两个反应基团（更有效地形成 DNA 交联）

烷化剂通过形成反应性的氮杂环丙烷基团与 DNA 形成共价联接。

最常见的烷化部位是鸟嘌呤的 N^7 和 O^6。交联形成后，细胞无法从 G1 期进入 S期，随后细胞进行 DNA 修复或者凋亡。

临床应用

现可见以下应用：

- 由于粘膜毒性，硫酸氮芥和芥子气可引起淋巴组织萎缩
- 暴露于芥子气下会引起骨髓抑制
- 氮芥可用于治疗白血病或者淋巴瘤

近来，烷化剂在癌症化疗上有着更广阔的应用

耐药

烷化剂耐药是多因素的，并且在不同烷化剂间耐药机理不同。例如对亚硝基脲的耐药可能是由 O^6-酰基转移酶表达增加引起的。除了 DNA 修复，耐药细胞对烷化剂解毒活性较强，这种机制包括：

- 谷胱甘肽增加
- 金属硫蛋白增加
- 谷胱甘肽转移酶增加

主要的烷化剂

氮芥

氮芥是最早的芥子类药物，在生物液体中有高反应活性，半衰期只有几分钟。其他如美法仑和苯丁酸氮芥化学活性小于氮芥，能够口服。美法仑是氮芥和苯丙氨酸的衍生物。它的理论基础是分裂细胞可更为迅速的摄取氨基酸（同样对美法仑摄取较快），因此它对肿瘤有一定的选择性。

苯丁酸氮芥是氮芥的苯丁酸衍生物，它吸收好，在实体瘤和血液系统恶性肿瘤中均有活性。

唑磷酰胺

观察发现，肿瘤细胞过度表达磷酰酶，在肿瘤细胞内产生唑磷酰胺，能够被磷酰酶选择性分解，从而引起环磷酰胺的合成。随后合成了异环磷酰胺和氯乙环磷酰胺。到 19世纪 60年代，发现这些药物不是在肿瘤内活化而是在肝脏内活化。

唑磷酰胺是通过细胞色素 P450 羟化形成 4-羟基复合物。4-

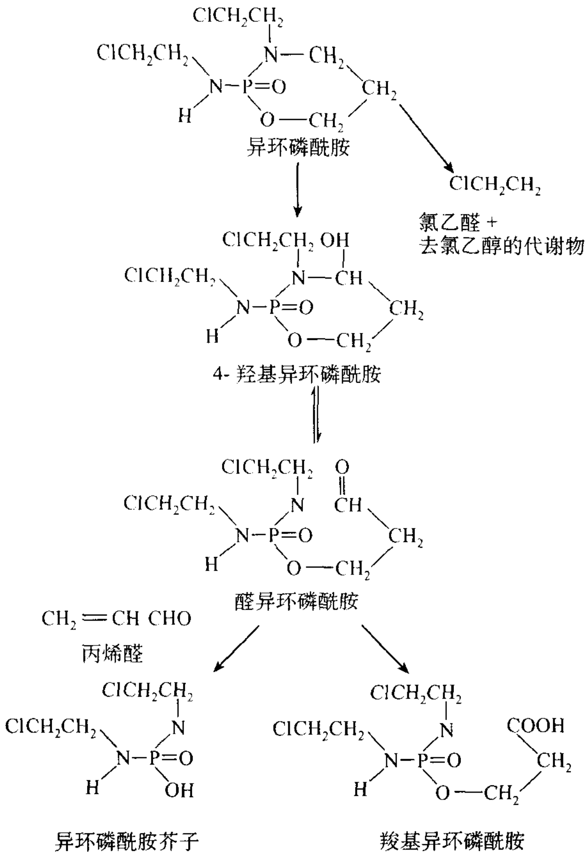


图 9.1　异环磷酰胺的代谢作用

羟基复合物可能是药物的转运形式，经过一系列复杂的细胞内降解，形成有活性的产物。

环磷酰胺是应用广泛的细胞毒性药物。它吸收好，生物利用度可达到接近 100%。它的主要毒性是：

- 骨髓抑制
- 脱发

● 呕吐

由于环磷酰胺相对缺乏血液学毒性，因此被用于大剂量化疗方案中。

异环磷酰胺是环磷酰胺的异构体。除了通常的 4 羟化外，还有部分异环磷酰胺能够 N-去酰基化，释放氯乙醛，目前认为是氯乙醛导致异环磷酰胺的部分毒性。

异环磷酰胺经常导致脱发和出血性膀胱炎，但这可通过同时应用美司纳来预防，美司纳可与丙烯醛结合。丙烯醛是导致出血性膀胱炎的主要原因。异环磷酰胺也可导致脑病，这在口服时更为常见。

烷基磺酸盐类

白消安是目前惟一应用于临床的烷基磺酸盐类药物，它是双功能烷化剂，在治疗慢性髓性白血病中有特殊的作用。胃肠道吸收良好。剂量限制毒性是骨髓抑制及门静脉闭塞病。它也会引起色素沉着，较少见的是肺间质纤维化。

亚硝脲类

19 世纪 50 年代，N'-亚硝基-N-亚硝基胍抗癌活性的发现使人们合成许多氯乙亚硝基脲类药物。它们能引起 DNA链间 C-G交联。

并不是这组药物均引起 DNA 链间交联，如甲基亚硝基脲和 steptozocin 通过与鸟氨酸的 O^6 位置的甲基共价结合来修饰 DNA。BCUN是小的脂溶性分子，用于治疗中枢神经系统肿瘤，并可用于大剂量化疗的调节剂。其毒性包括：

● 骨髓抑制

● 门静脉闭塞病

● 肺纤维化

CCNU 与 BCNU 相似，可口服，但也可引起肾毒性。

氮丙啶类

噻替哌代谢过程复杂。主要的活性代谢产物可能是 TEPA。主要毒性是血液学毒性，可用于大剂量化疗。

四氮杂苯

经过酶或化学转化释放高度反应性的重盐离子。它在鸟氨酸的 O^6 位置烷化 DNA，因而它是单功能烷化剂。氮烯米胺是四氮

杂苯需要代谢活化，在黑色素瘤中有活性。替莫唑胺是非酶活化的四氮杂苯，在神经胶质瘤中有活性。

烷化剂的未来

许多复合物通过氢键与 DNA 微沟结合，形成交联。它们对所结合的 DNA 序列显示出序列特异性，因而，可有益于某些肿瘤的选择性靶向治疗。其他选择性杀伤肿瘤的途径包括应用：

- 抗体定向酶前药物疗法（antibody-directed enzyme pro-drug targeting，ADEPT）——用连接在一种酶上的肿瘤特异抗体治疗患者，这种酶通常不表达于人类细胞，然后这种酶将前体药物活化成为细胞毒药物。
- 基因介导的酶前药治疗（gene-directed enzyme pro-drug targeting，GDEPT）与 ADEPT 相似，但肿瘤需要表达基因治疗技术的酶。

目前正在应用的许多前体药物是烷化剂。

抗肿瘤抗生素

一些重要的抗癌药物是微生物发酵的产物。蒽环类抗生素、阿霉素和柔红霉素都广泛应用于实体瘤和血液系统恶性肿瘤的治疗。近来，脂质体（liposomal formulation）已进入临床。表阿霉素是阿霉素的类似物，但心脏毒性较小。去甲氧柔红霉素是柔红霉素的类似物，在急性髓性白血病中活性较高，并且是惟一能够口服的蒽环类药物。米托蒽醌是最重要的蒽二酮类药物。蒽二酮类是一组结构与蒽环类相关的复合物。另外还有两种结构不同的抗肿瘤抗生素在临床应用：

- 放线菌素 D，用于儿童肿瘤
- 丝裂霉素，作为细胞毒药物及放射增敏剂

蒽环类药物

蒽环类药物（阿霉素、柔红霉素、表阿霉素和去甲氧柔红霉素）结构相近，有相同的作用机理和耐药机制，但它们的活性和毒性不同。

药理学

蒽环类药物有许多效应，但它们具体的作用模式不完全清

楚。

它们与细胞表面直接作用，并对信号传导起作用，尤其是蛋白激酶-C活化介导的细胞信号通路。这些作用在蒽环类药物细胞毒性中的作用尚不确定。

它们能参加高活性化合物的还原反应，产生自由基，具有重要的临床作用。蒽环类药物特征性的心脏毒性就是因为在心脏产生了自由基，而心脏的自身保护较弱。

蒽环类药物主要的靶目标是拓扑异构酶Ⅱ。在细胞分裂中，拓扑异构酶Ⅱ与DNA结合形成易解离复合物，在DNA上形成一过性的裂痕，使DNA螺旋体分开，然后重新结合。打断这一过程导致DNA链断裂，细胞死亡。

耐药

一些肿瘤对蒽环类原发耐药，而其他肿瘤对蒽环类继发耐药。

MDR1 基因编码 P-170 糖蛋白（P-170 glycoprotein，Pgp），它是细胞表面的天然的泵，其生理作用是将毒性物质从细胞泵出，具有保护作用。耐蒽环类药物的细胞多有Pgp的高表达，使用Pgp的抑制剂维拉帕米和环孢素A可使其对药物的敏感性恢复。Pgp在临床上的作用不是很清楚，尽管在一些人类肿瘤中，治疗前或复发时Pgp表达增加，但调控Pgp取得的成功有限。要想使Pgp调节剂的血浆浓度达到有效水平而不带来副作用是很困难的。环孢素A和其他调节剂也会影响蒽环类的药代动力学，直接增强细胞毒性。目前，调节Pgp可能成为恶性肿瘤患者最有希望的治疗，但仍然需要特异的耐受性好的Pgp抑制剂。

实验发现，与多药耐药相关蛋白multi-drug resistance-associated protein，MRP）基因相关的第2个外流泵与蒽环类耐药相关。

体外研究发现，目标酶即拓扑异构酶Ⅱ活性降低也与蒽环类耐药相关。

药代动力学和代谢

静脉给药后，随着药物分布及其与组织DNA的结合，蒽环类药物水平迅速降低。然后，代谢和清除使药物血浆浓度在几天内缓慢降低。

主要的代谢途径是通过还原和其后的肝脏清除。肝功能明显异常对蒽环类药代谢动力学的影响存在争议。因此，对肝功能异常的患者推荐减量，避免毒性增加的风险。肾功能异常的患者不需要减量。

蒽环类药物不同的结构对其药理学和临床应用均有影响。表阿霉素与阿霉素只有一个羟基的方向不同，但这使表阿霉素能在肝脏葡萄糖醛基化，能够更快的清除。

去甲氧柔红霉素与柔红霉素有一个不同的侧链，使它的脂溶性更好，除静脉给药外还可以口服。与其他药不同的是去甲氧柔红霉素的代谢产物也比其他蒽环类药物的代谢产物有更强的毒性。

临床应用

蒽环类药物是活性最强的细胞毒药物之一。

- 阿霉素和表阿霉素对下列肿瘤有效
  - ——乳腺癌
  - ——小细胞肺癌
  - ——肉瘤
  - ——儿科的恶性肿瘤

两者经常联合用药，可静脉滴注或静脉注射，每 3 周重复。

- 柔红霉素和去甲氧柔红霉素
  - ——主要用于急性白血病的治疗
  - ——静脉给药（去甲氧柔红霉素可口服）

毒性

急性剂量限制性毒性有：

- 骨髓抑制和粘膜炎，均在治疗后 5～10 天发生
- 可逆性的脱发
- 外渗后损伤严重，目前没有有效的治疗手段

累积的心脏毒性是蒽环类的特异性毒性，是由自由基在心脏的累积引起的。它的特点是肌浆网的扩张和肌纤维的缺失。心衰时这些效应更为敏感。

心脏毒性的典型表现是心衰，与剂量相关。在阿霉素剂量低于 $450mg/m^2$ 时，风险小于 5%，但随剂量增高，风险增高。在多数病例中，这一阈值允许全程给予阿霉素而没有风险。但心脏受到照射，如左乳或胸壁的放疗，或存在基础心脏疾病，会增加

心脏毒性的风险

心脏毒性与药物的峰浓度有关，因为阿霉素 96 小时维持滴注比静脉注射的毒性小。阿霉素脂质体胶囊心脏毒性也较小。

表阿霉素比阿霉素心脏毒性小，阈剂量为 $900mg/m^2$ ，阿霉素心脏毒性是表阿霉素的 2倍，而阿霉素的治疗活性是表阿霉素 1.2 倍。因此，在出现不可耐受的心肌毒性前，延长表阿霉素的治疗是可行的。柔红霉素和去甲氧柔红霉素的心脏毒性也比阿霉素小。

通过同位素或心脏超声对心脏射血分数的连续估测能够在出现临床症状前检测到心功能的变化。如病人发生心衰时经常对一般标准治疗有反应。铁能够产生自由基，与蒽环类药物治疗相关。铁的螯合剂 ICRF 187 对心脏毒性起到保护作用。

米托蒽醌

是一种蒽环类药物。与蒽环类药物相同，米托蒽醌与 DNA 结合于拓扑异构酶 Ⅱ。但产生自由基的效能较低。米托蒽醌也是 Pgp 泵的底物。

与阿霉素相同，米托蒽醌可与组织高度、迅速的结合。由于米托蒽醌心脏毒性较小，脱发较少，主要临床应用是在进展期乳腺癌作为阿霉素的备选药物。米托蒽醌疗效不及阿霉素，但对于其他肿瘤有活性，包括非霍奇金淋巴瘤和非淋巴细胞白血病。

放线菌素 D

放线菌素 D 与蒽环类药物结构不同，它通过插入与 DNA 牢固结合，抑制 RNA和蛋白质的合成。在临床前模型中，细胞摄取减少与放线菌素 D的耐药相关。它可能也是 Pgp泵的底物。

放线菌素 D 对儿童肿瘤活性较强，用于以下肿瘤的联合治疗：

- Wilms瘤
- 横纹肌肉瘤
- 神经母细胞瘤
- 尤文肉瘤

剂量限制毒性是骨髓抑制，治疗 10天左右最大。放线菌素 D 还可引起：

- 恶心和呕吐
- 粘膜炎
- 腹泻
- 脱发

丝裂霉素

丝裂霉素对一些实体瘤有效．也可在放化疗中用作放疗增敏剂

丝裂霉素原形无活性，在与 DNA 结合前需经过烷化剂的还原作用，这种生物还原活化优先在乏氧环境下发生，而如我们所知，在某些实体瘤中存在乏氧环境。

耐药的原因不明，但作为天然来源的化合物，丝裂霉素可能也是 Pgp的底物。

丝裂霉素与其他细胞毒药物联合应用治疗乳腺癌，非小细胞肺癌以及胃肠道肿瘤。它也在肛管癌的治疗中用作放疗增敏剂。当腔内给药时，丝裂霉素可有效减少表浅的膀胱癌复发，还可减轻全身毒副作用。

丝裂霉素最重要的毒性是骨髓抑制，尤其是血小板减少，它可以是迟发的和累积性的。相应的，丝裂霉素全身给药通常每 6 周重复，而其他抗肿瘤药物通常是 3周方案

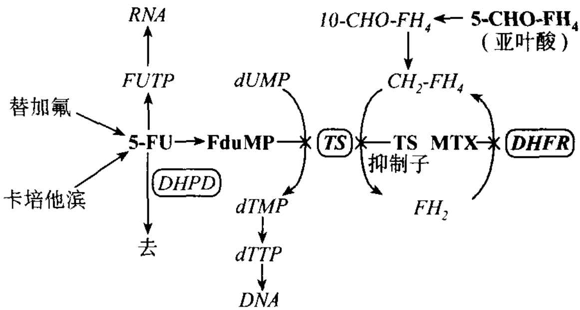
溶血-尿毒综合征、肺纤维化和心脏并发症均不常见，尤其是累积量较低时。但这些反应是潜在致命的。其他毒性如恶心、呕吐、脱发和胃炎通常较轻，但外渗后损伤严重。

抗代谢药

抗代谢药物干扰正常细胞的核酸代谢，它们特异的作用于细胞周期 S期。是诱导儿童急性淋巴细胞性白血病缓解的早期药物。现在包括许多广泛应用的细胞毒药物。抗代谢药物目前的适应证并不局限在治疗恶性肿瘤。

抗叶酸药物

理解抗代谢药物需要了解叶酸代谢的知识。胸苷酸合酶（thymidylate synthase，TS）是胸苷酸合成的限速酶，从 CH2-FH4 转移甲基基团将 dUMP 转化为 dTTP，还原叶酸是由二氢叶酸还原酶 （dihydrofolate reductase，DHFR ）产生的。



MTX	细胞毒药物(MTX—— 甲氨蝶呤;5-FU—— 氟尿嘧啶;胸苷酸合酶抑制剂，包括 ralitrexed)
dTTP	正常代谢物
——×	表示酶抑制作用
(DHPD)	酶 (TS——胸苷酸合酶；DHPD—— 二氢嘧啶脱氢酶；DHFR—— 二氢叶酸还原酶)

图 9.2 抗代谢药物的主要作用位置

甲氨蝶呤

甲氨蝶呤应用广泛，对以下肿瘤有效：

- 乳腺癌
- 成骨肉瘤
- 膀胱癌
- 胃癌
- 绒毛膜癌
- 头颈部癌症
- 白血病
- 淋巴瘤

也用于银屑病和类风湿关节炎。甲氨蝶呤被转运入细胞内，进行多糖化，与 DHFR 结合并抑制 DHFR。它还可以：

- 抑制其他酶，如 TS
- 破坏 DNA 修复
- 引起二氢叶酸的积聚（反过来抑制叶酸依赖的酶）

药理学

$25 mg/m^2$ 以下时口服吸收良好，但通常静脉给药，除了在

维持方案和治疗良性结缔组织疾病时。甲氨蝶呤经三相清除，二相和三相分别为 10～24 小时；肾功能不全可延长清除。一些药物经肝脏代谢成为活性 7-羟基-甲氨蝶呤，大约 10% 的药物经胆道分泌排出。肝功不全通常不需要调整剂量。有液体积聚时（如腹水和胸腔积液）会发生显著的三室效应，清除减少，毒性增加甲氨蝶呤的分泌能够被以下因素抑制：

- 丙磺舒
- 青霉素类（和头孢类）
- 非甾体消炎药

有证据显示与氟尿嘧啶合用有协同作用，在氟尿嘧啶用药前 24 小时给药协同作用最大。耐药通过以下机制发生：

- 摄取受损
- *DHFR* 的基因扩增
- 糖基化减少

毒性包括：

- 粘膜炎
- 骨髓抑制
- 肾毒性
- 急性和慢性肝毒性
- 自限性肺炎
- 蛛网膜炎和慢性脱髓壳病变（当腔内给药时）

大剂量甲氨蝶呤已用于肉瘤的治疗，有穿透脑脊液的优点，可能会克服耐药。叶酸可用于解救甲氨蝶呤对正常细胞的毒性，通常在甲氨蝶呤 24 小时后给药。

甲氨蝶呤类似物

甲氨蝶呤优于氨基蝶呤，尽管没有临床试验比较过它们。依达曲沙是摄取更好的类似物，在乳腺、非小细胞肺癌和头颈部癌中有活性。依达曲沙是脂溶性的，不需要糖基化或经过叶酸摄取途径．目前正在临床试验评估中。

TS 抑制剂

已发展新药可直接抑制 TS （与间接抑制剂如氟尿嘧啶和甲氨蝶呤相比),与 TS 的叶酸结合位点相互作用。糖基化利用叶酸载体系统进入细胞，进行葡萄糖基化，增加效能和细胞内存留的时间。非糖基复合物是脂溶性的，具有不同的作用。

雷替曲塞是谷氨酸化的复合物，对 TS 抑制延长。它经过三相清除，起始浓度快速下降，但终末相很长。药物的 50%以原型经肾脏排出。在乳腺和结直肠癌中有活性，毒性包括：

- 骨髓抑制
- 腹泻
- 转氨酶升高（丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶增高 ）

通常静脉给药，每 3 周 1 次

氟嘧啶

这些前体药物在细胞内活化，它们的产物抑制 TS。

氟尿嘧啶

氟尿嘧啶广泛应用，在以下肿瘤中有活性：

- 乳腺癌
- 多数胃肠道癌
- 头颈部肿瘤
- 卵巢癌

在有 CH2-FH4 存在的情况下，代谢为 FdUMP，形成稳定的复合物抑制 TS 它也抑制 RNA 合成和 RNA 核糖体前的过程。氟尿嘧啶初始半衰期很短，存在肝、肾和肺的显著清除。活性代谢产物（如 5d-UMP 和 FUDP）也有不同的代谢活性。

氟尿嘧啶的毒性包括骨髓抑制（尤其是 5 天方案）、口腔炎和腹泻。延长滴注时间能够克服初始的快速清除，骨髓抑制小，毒性也有所不同。但会发生皮肤毒性，如我们所知的手-足综合征。同时也会发生心脏毒性和神经毒性。

氟尿嘧啶的耐药可由以下原因引起：

- 转运改变
- 叶酸耗尽
- TS表达改变（由于基因扩增或转录后因素）

氟尿嘧啶的前体药物

呋氟尿嘧啶（替加氟）

口服具有活性，通常与尿嘧啶按照 1∶4的摩尔比联合配药。替加氟在肿瘤优先摄取，可 28天给药 1次。它对许多肿瘤具有

抗瘤活性，包括；

- 乳腺
- 胃
- 结肠
- 肺

卡培他滨

口服有活性，在肿瘤组织和肝脏首先活化，具有替代延长或者持续氟尿嘧啶滴注的潜能。目前认为最适宜的给药方案是每 3 周服药 2周，每日 2次。对乳腺和胃肠道肿瘤具有抗癌活性。副作用包括：

- 粘膜炎
- 腹泻
- 手-足综合征

5氟脱氧尿苷

静脉给药，可代谢为氟尿嘧啶或者直接代谢为 FdUMP，理论上增加了作用效率。临床很大程度上限定在肝动脉灌注，试验表明在结肠癌治疗中优于单药氟尿嘧啶。

氟尿嘧啶的调节

许多药物与氟尿嘧啶合用可以增加它的效能和治疗指数。

亚叶酸　亚叶酸和氟尿嘧啶联用是结肠癌治疗的主要方案。亚叶酸在氟尿嘧啶前或与氟尿嘧啶同时静脉给药。通过增加 CH2-FH4的供给，亚叶酸加强了氟尿嘧啶和 TS 的相互作用。虽然毒性增加，但在进展期结直肠癌较氟尿嘧啶单药具有更高的反应率。

左旋咪唑　抗蠕虫药，具有免疫调节活性，用于结肠癌的治疗。它与氟尿嘧啶联合起辅佐作用，作用优于空白对照，但并不优于静脉氟尿嘧啶（有或者没有亚叶酸），作用机制尚不确定。

干扰素　干扰素增加对 TS 的抑制作用。与氟尿嘧啶联用(有或者没有亚叶酸),并未显示出优于单药氟尿嘧啶。

PALA（N-phosphonactyl-L-asparate）抑制 *de novo* 嘧啶合成酶，因而增加了氟尿嘧啶的合成代谢以及与 RNA 的结合。

DPD抑制剂　抑制氟尿嘧啶的主要分解代谢途径，使氟尿嘧啶的效应增加。早期临床试验正在进行中。

抗嘌呤药物

嘌呤类似物广泛应用于治疗白血病，作为免疫抑制剂（硫唑嘌呤）以及抗病毒治疗（阿昔洛韦和更昔洛韦）。

巯嘌呤和 6-硫鸟嘌呤均抑制新生嘌呤合成酶，它们的核酸产物可与 DNA结合 HGPRT产生单磷酸盐，抑制早期的嘌呤合成，然后转化为三磷酸盐，与 DNA 结合，引起 DNA 链断裂。与甲氨蝶呤有协同作用，由于内建的 PRPP 易化了 HGPRT 的磷酸化作用。HGPRT缺失以及与底物的亲和力下降可引起耐药。不同的口服生物利用度有可能在儿童急性淋巴细胞性白血病治疗失败中起一定作用。

两种药物的半衰期短，大部分被代谢。重要的区别在于巯嘌呤是黄嘌呤氧化酶的底物，与别嘌呤醇同时服用时需要调整剂量。药物很少能穿过血脑屏障，但这些药物在体内分布广泛。

主要的毒性是骨髓抑制，但巯嘌呤也可引起肝脏毒性。也可引起恶心、呕吐和粘膜炎。这些在巯嘌呤中更为常见。最常见的适应证是血液系统恶性肿瘤：巯嘌呤用于急性淋巴细胞性白血病的维持治疗，6-TG用于急性非淋巴细胞性白血病的维持和诱导治疗。

胞嘧啶类似物

两个主要的类似物代谢途径相似。首先由脱氧胞苷激酶磷酸化，活性代谢产物是三磷酸盐，插入 DNA。药物由胞嘧啶脱氨酶脱去氨基，代谢产物失去活性。肝脏和胃肠道组织富含胞嘧啶脱氨酶。

阿糖胞苷

阿糖胞苷（Ara-C）转运活跃，它的代谢产物 ara-CTP 可与 DNA结合，抑制 DNA 多聚酶，并可能抑制磷脂的合成。与吉西他滨不同的是，不增加正常的核酸，因此受损的 DNA 可以修复。

阿糖胞苷对 NHL 和 AML有抗肿瘤活性，但对实体瘤无抗肿瘤活性。肾脏可分泌脱氨基的代谢产物，由于快速的清除，连续静脉输注阿糖胞苷的活性更高。脑脊液中的浓度约为血浆浓度的一半。副作用是：

- 恶心

- 呕吐
- 脱发
- 骨髓抑制

它也可引起“阿糖胞苷综合征”，包括发热、肌痛、皮疹、角结膜炎和关节痛少见的副作用是肺和胰腺的损伤。与许多细胞毒药物有相互作用，包括：

- 羟基脲
- 顺铂
- CTX
- BCUN

吉西他滨

这一氟化的类似物比阿糖胞苷具有更好的细胞膜穿透力以及对脱氧胞嘧啶激酶的更强的结合力。细胞内停留时间延长，部分原因是特有的自我强化作用。二磷酸盐和三磷酸盐可易化母体化合物的磷酸化作用，并抑制分解代谢。

活性代谢产物 dF-CTP 与 DNA 结合，只有一个正常的核苷酸跟随，使 DNA 不受修复酶的作用（Masked termination）。可能是 dF-CTP 的饱和形式决定了吉西他滨的给药方式，通常静脉给药，每周 1 次，3～4 周重复。毒性包括：

- 流感样综合征
- 转氨酶升高（丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶增高）
- 外周水肿
- 骨髓抑制
- 可能的神经毒性

有一些证据表明吉西他滨与顺铂有协同作用，协同的程度是时间依赖性的。对胰腺癌（在控制症状上优于单药氟尿嘧啶）、肺癌、乳腺癌和膀胱癌有抗癌活性。

腺苷酸类似物

三种腺苷酸类似物已进入临床应用，对低分化 NHL、Waldenström 巨球蛋白血症和 CLL 具有抗癌活性。对所有肿瘤具有相似的效应，与腺苷酸脱羧酶相互作用。腺苷酸脱羧酶的缺失可引起严重的联合免疫缺陷。毒性包括骨髓抑制，特别是对淋巴细胞，包括抑制 CD3 和 CD4 水平，降低 NK 细胞的活性。与

多数细胞毒性药物相比，感染并发症的机会要高。神经毒性也会发生，通常与高剂量相关。

氟达拉滨

耐 ADA，在 CLL 中特别有效。转运入细胞，磷酸化后与 DNA，可能也包括 RNA结合发挥作用。还可能抑制拓扑异构酶Ⅱ。能够引起溶血性贫血。

喷司他丁

与 ADA具有高度亲和力，形成的复合物稳定超过 24 小时，从而引起对酶的抑制。主要的适应证是治疗毛细胞白血病。转运入细胞后，磷酸化后与 DNA 结合，对 dATP 产生抑制作用。它对 DNA 的合成和修复均有抑制作用。

2-氯脱氧腺苷

耐 ADA，磷酸化后与 DNA 结合，用于治疗毛细胞性白血病。

羟基脲

这一口服剂型抑制核苷酸还原酶，核苷酸还原酶降低所有脱氧核苷酸的利用度。它可以穿过血脑屏障，用于骨髓增殖性疾病。毒性是：

- 骨髓抑制
- 胃肠道毒性
- 有时会有色素沉着

顺铂及其衍生物

顺铂是 19 世纪 70年代以来临床应用最多的抗癌药物之一，顺铂具有很宽的抗瘤谱。考虑到它有相当的毒性，人们做了许多努力开发活性强、毒性小的顺铂类似物。

卡铂

有许多类似物作为临床试验的对象，但只有卡铂可作为临床备选的药物。所有的铂类复合物在铂原子上均具有可被取代的离去基团，在 DNA-铂交联形成后，这一基团丢失。铂类似物的物

理性质表明了离去基团与神经毒性的相关性。

关于卡铂与顺铂临床应用的等同性目前仍存在争议。在一些情况下，如生殖细胞肿瘤，仍然选择顺铂。然而，卡铂在其他情况下的应用已超过顺铂

卡铂的副作用

更显著的副作用：

- 血栓性血小板减少，在第 14 天恶化
- 白细胞减少，在第 14 天恶化

更缓和的毒性：

- 肾脏毒性
- 神经毒性
- 耳毒性
- 偶尔会发生恶心和呕吐
- 脱发——无或轻度
- 视觉异常 ——很少发生
- 过敏 ——在 2%以内

卡铂的剂量

最初，卡铂的剂量是根据体表面积为基础的，导致不同程度的血小板减少，许多病人需要输注血小板。现在的剂量标准是以药代动力学为基础。

在单一的药代动力学中，大约 65%的卡铂在给药后 24 小时从尿液中排出，肾脏清除实际上与肾小球滤过率相同。剩余的药物与组织长期共价结合（数月至数年），没有生物学活性。卡铂的抗增生毒性是与药物浓度和药物作用时间相关的，可通过血浆浓度时间曲线下面积反应出来。单一患者的卡铂计量可通过达到一定的 AUC，通过公式计算出来。最常用的公式如下：

$$\text{剂量} = H\ (GFR + 25)$$

剂量是指给患者的总剂量（单位 mg）

H 是需要的 AUC（单位 mg/ml · mm）。典型的 AUC 介于 4～7 之间。根据给药的频率、以前的治疗以及联合用药的情况进行调整。

GFR 是患者的肾小球滤过率（单位 ml/min），未经过体表面积校正（GFR 理想的测量方法是通过同位素如^{51}Cr EDTA 清除，但 24小时的尿肌酐清除率也是可以接受的）

以 AUC 为基础的剂量引起的毒性是可预测的，因此可以给更大平均剂量的卡铂。AUC 已经大量取代了体表面积为基础的剂量。当高剂量的卡铂与干细胞合用时，AUC 与非血液学毒性存在相关性。

卡铂的活性

卡铂可认为是毒性较小的顺铂替代品，适应证与顺铂相同。顺铂与卡铂存在交叉耐药。然而，在部分联合方案中，卡铂引起血小板减少增加是它的一个缺点。其他方案中非血液学毒性减少是它的一个有利之处。进一步，卡铂低水平的非血液学毒性，适用于干细胞或骨髓移植的静脉大剂量方案中。

卡铂的适应证

- 卵巢癌
  ——卡铂与 CAP方案（环磷酰胺、阿霉素和顺铂）具有相同的效能
  ——与 CAP 相比，卡铂的毒性小
  ——与紫杉醇合用降低血小板减少发生的风险
- 生殖细胞肿瘤
  ——睾丸畸胎瘤：顺铂的复发率低于卡铂
  ——儿童的生殖细胞肿瘤：卡铂和顺铂的作用相同
  ——精原细胞瘤：卡铂高度有效
- 儿童恶性肿瘤
  ——可用于多种恶性肿瘤
  ——卡铂的毒性小
- 小细胞肺癌
  ——卡铂高反应率
- 非小细胞肺癌、膀胱癌和宫颈癌
  ——卡铂治疗反应稍好于顺铂
  ——紫杉醇加卡铂对非小细胞肺癌有高反应率
- 头颈部癌
  ——卡铂作为顺铂的备选药物
- 乳腺癌
  ——很少做一线治疗
  ——可用于大剂量化疗
- 结肠癌

——活性低

- 前列腺癌

  ——研究数据少

- 上消化道肿瘤

  ——研究数据少

- 脑部肿瘤

  ——在成神经管细胞瘤中有反应

卡铂药代动力学的相互作用

与顺铂不同，卡铂不影响细胞色素酶 P450，与其他药物的相互作用少。

总结

卡铂主要的优点是给药方便，尽管血小板减少在某些情况下发生率较高，但非血液学毒性比顺铂少。总之，卡铂可作为顺铂的替代药物，但目前数据表明，顺铂仍应用于睾丸畸胎瘤。与顺铂不同，卡铂可用于大剂量方案，卡铂的剂量应以药代动力学为基础，将来卡铂的主要作用是用于与紫杉醇联合治疗多种肿瘤。

顺铂的作用机制

顺铂与 DNA直接结合，通过在 DNA 双链内、链间的交联改变 DNA 模板，抑制 DNA 合成，这些交联是由起双功能烷化剂作用的水化复合体产生，顺铂的细胞毒效应是非细胞周期依赖性的，并且体外和临床试验均已证明顺铂和抗代谢药物有协同作用。协同的机制未完全阐明。最常用的假设是 DNA 修复中的功能失调。

顺铂的副作用

- 剂量依赖的肾毒性

  ——提前水化

  ——可能需要利尿剂

- 恶心，呕吐

  ——都需要止吐药物

- 外周神经毒性

  ——感觉缺失

  ——阶段性脱髓鞘

- 中枢神经系统毒性

——较少见

- 白细胞减少

  ——21 天可恢复

- 血小板减少

  ——21 天可恢复

- 贫血

  ——常见

顺铂的剂量

顺铂用于不同的方案中剂量不同。高剂量治疗的标准剂量限制是 $100mg/m^2$ 作为单周的剂量。更高的剂量在临床试验中探索过，尤其是与神经保护药物同时使用。畸胎瘤的治疗中，更喜欢选用每日注射 $20mg/m^2$，共 5 天的方案。

顺铂开始清除迅速，然后由于与血浆蛋白的结合，清除率缓慢下降。肾功能不全的患者清除率延长。与卡铂不同，没有清楚的证据表明，清除与顺铂的药代动力学／药效学的关系，因而，剂量是基于体表面积计算的。

顺铂的临床适应证

顺铂使睾丸癌治疗上前进了一大步。以顺铂为基础的联合治疗使超过 80％的有转移的患者可达到完全缓解。大多数可获得长期治愈。顺铂也是以下疾病治疗的主要组成部分：

- 卵巢癌
- 膀胱癌
- 阴茎癌
- 宫颈癌
- 其他的鳞状细胞肿瘤，尤其是头颈部和非小细胞肺癌

顺铂常与其他细胞毒药物联合用于许多实体瘤的治疗和儿科肿瘤的治疗。

草酸铂

是与顺铂和卡铂不同的铂的类似物。它的化学行为和可能的作用机制均与卡铂和顺铂不同。生物利用度有限。体外抗瘤谱广与顺铂和卡铂的抗瘤谱具有显著不同。草酸铂对耐顺铂的细胞有效。在结直肠细胞中活性较高。因此人们进行了许多临床Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床实验，评价它在结直肠癌中的活性。

草酸铂的剂量

目前有 2 种常用的方案

- $85mg/m^2$ 每 2 周，2～6 小时静点
- $130mg/m^2$ 每 3 周重复

然而目前的许多研究采取了不同的剂量方案，包括与氟尿嘧啶一起输注的时间调节方法。当作为单药治疗结直肠癌时，氟尿嘧啶耐药的患者总的反应率在 10%左右。没有用过氟尿嘧啶的患者反应率在 20%左右。具有重要临床意义的是当草酸铂加入到氟尿嘧啶及亚叶酸钙的联合方案中时，反应率最高。在这些药物间有协同作用。一项对结直肠癌的一线研究表明，用草酸铂的患者反应率有显著增高，然而没有明显的生存改善。

拓扑异构酶抑制剂

拓扑异构酶是具有调节 DNA 螺旋局部结构功能的核酸蛋白家族。拓扑异构酶蛋白一直在监测 DNA 结构，寻找张力增高点，然后这些蛋白通过制造一过性的、链的断裂改变 DNA 的三级结构。真核生物有 2 种形式的拓扑异构酶。

- 拓扑异构酶 Ⅰ　与 DNA 双链结合，DNA 超螺旋松解，可用于复制、转录和重组
- 拓扑异构酶 Ⅱ　可使 DNA 双链一过性断裂，允许第二个完整的 DNA 双链通过断裂处

生化分析已确定喜树碱及其类似物是拓扑异构酶 Ⅰ 的抑制剂。而依托泊苷和替尼泊苷是拓扑异构酶 Ⅱ 抑制剂。

拓扑异构酶 Ⅰ 抑制剂

喜树碱已经确定是从中国植物喜树中分离得到的活性成分。作用机理研究证实喜树碱能稳定基因组 DNA 和拓扑异构酶 Ⅰ。早期临床实验发现喜树碱对于多种常见实体瘤有抗瘤活性。然而有严重的不可预见的高发生率毒性。如可见到出血性膀胱炎以及胃肠道反应。这使得喜树碱的发展未能延续。

拓扑异构酶 Ⅰ 作为新的化疗作用的靶点发展出了几个不同的类似物，如伊立替康和拓扑替康。伊立替康和拓扑替康均比喜树碱有更好的水溶性。在 9 号位上有一个氨基的喜树碱的类似物活性增加，但水溶性不如拓扑替康或伊立替康。喜树碱和喜树碱衍

生物有一个基本的 5 环结构。可逆的是，对所有喜树碱衍生物进行的 pH 依赖的非酶的内酯环水解作用产生一个开放的碳氧环部分。这两部分在水性缓冲液中处于平衡。但碳氧形式对拓扑异构酶抑制作用弱，抗癌作用弱。

目 前 ,2 种喜树碱类似物已应用于实体瘤的患者：

- 拓扑替康　欧洲和美国用于治疗进展期卵巢癌和非小细胞肺癌
- 伊立替康　用于进展期结直肠癌

2 种药物目前均可按照 30～90 分钟静点,每日 1 次,静点 5 天，3 周重复(拓扑替康)或者每周给药,共 4 周 ,6 周重复(伊立替康)。静脉、腹腔内和口服的方案正在评价中，显示了抗瘤活性。

副作用

- 中性粒细胞减少——常见
- 腹泻——常见（早或迟）
- 血小板减少
- 贫血
- 脱发
- 恶心，呕吐

临床药理

拓扑替康与伊立替康的临床药理现在相对发展较好，均能口服。拓扑替康生物利用度 30%～50% ，能够在体内广泛分布。拓扑替康在脑脊液中的浓度可达血浆浓度的 30%～50%。

拓扑替康的代谢可忽略不计。伊立替康相对无活性，必须经过碳基酯化酶转化为具有抑制拓扑异构酶作用的 SN-38。SN-38 通过尿苷二磷酸葡萄糖基转移酶的酯化作用变为无活性的代谢产物。并且已经提出了 SN-38 葡萄糖基的基因多态性。

拓扑替康主要经肾脏清除，有证据表明肾小管分泌。已经证实肌酐清除率和总的拓扑替康以及内酯环形式成线性相关关系。约 20%的伊立替康以原型经尿液排出。然而不到 1%的以 SN-38 形式排出。SN-38 的主要清除方式是糖基化和胆道分泌。

拓扑异构酶 I 抑制剂耐药的几种机理已经在体外试验中得到描述。包括：

- 影响拓扑异构酶 I -DNA 复合体稳定的因素
- 药物聚集的改变

- 伊立替康活性下降
- 影响拓扑异构酶 I 的数量／活性
- 拓扑异构酶的变异

在人类肿瘤中喜树碱及类似物耐药的机制了解很少。

拓扑异构酶 II 抑制剂

19世纪 60 年代人们发现鬼臼毒的衍生物依托泊苷和替尼泊甙有特有的抑制拓扑异构酶 II的作用。依托泊苷和替尼泊甙通过以下机制作用于拓扑异构酶 II:

- 抑制拓扑异构酶调节已分解 DNA 复合体的能力
- 产生高水平的存在双链断裂的 DNA
- 促进变异
- 永久的 DNA双链断裂
- 不合理的重组
- 凋亡

替尼泊甙与依托泊苷在化学结构上的不同在于替尼泊甙由噻吩甲叉环代替了甲基。然而替尼泊甙的在体外对 DNA 链断裂的作用比依托泊苷约强 10% 。但在体内差别不大。替尼泊甙是依托泊苷活性的 1.5～3 倍。

依托泊苷和替尼泊甙难溶于水。通过许多赋形剂包括聚山梨酯（依托泊苷）或者聚乙二酰化合物（替尼泊甙），依托泊苷可口服或静注，替尼泊甙只能静脉注射。通过引入依托泊苷磷酸盐目前正设计更易溶解且生理活性相同的依托泊苷，以减少静脉注射相关的毒性。

替尼泊甙和依托泊苷广泛应用于成人和儿童恶性肿瘤的治疗。依托泊苷更多用于以下肿瘤的一线治疗。

- 小细胞肺癌
- 生殖细胞肿瘤
- Kaposi 肉瘤
- 骨髓移植术前化疗的一部分

2 种药物均用于儿童癌症的一线化疗，包括：

- 急淋急性淋巴细胞性白血病
- 神经母细胞瘤
- 横纹肌肉瘤

2 种药物毒性相同，包括：

- 中性粒细胞减少

- 脱发
- 粘膜炎
- 灌注相关的血压变化
- 高敏反应

临床药理学

口服依托泊苷胶囊生物利用度变异较大，为 60%。依托泊苷口服超过 200mg 后吸收呈非线性。生物利用度下降。依托泊苷磷酸盐生物利用度相似。

依托泊苷和替尼泊甙均与蛋白高度结合。用于血浆白蛋白降低的病人由于药物浓度高，可引起更强的系统毒性。尽管依托泊苷和替尼泊甙可进入脑脊液，但浓度只有血浆浓度的 0.1%～4%

依托泊苷和替尼泊甙均广泛代谢。通过 P450 3A4 代谢产生的邻苯二酚代谢物可能有内在毒性。给药后超过 30%的依托泊苷转化为葡萄糖基依托泊苷。

依托泊苷清除比替尼泊甙迅速：

- 系统清除快
- 肾脏清除大
- 清除半衰期短

依托泊苷的系统清除与肌酐清除的线性相关关系可见于儿童与成人。依托泊苷和替尼泊甙均存在药物动力学关系。系统暴露量（如 AUC、CSS 和峰浓度等）与血液学毒性相关。

抗微管药

通常所说的“梭状体毒药”在癌症治疗上历史很长。它通过与微管特定部位结合而起作用。微管蛋白聚合形成细胞的微管。微管是细胞许多活动中重要的骨架单位，其中包括纺锤体的形成。

微管蛋白结合药物可根据与微管的主要结合位点分为：

- 长春碱结合位点
- 秋水仙碱结合位点
- 美登素结合位点
- 微管蛋白磺化集团
- 单独未分类的结合位点

下表集中了以前临床与临床发展中抗微管药物，按以下特点总结如下：

表 9.1　抗微管药物

分类（作用机理）	适应证	给药方法（静脉剂量 mg/m^2）	主要毒性	药代动力学和代谢	临床兴趣的评价
VCR（使聚合的微管蛋白失去稳定性）	白血病、淋巴瘤、小细胞肺癌和多发性骨髓瘤	0.5～1.4 q 1～4 周（总的个人剂量：2mg）	神经病变	肝脏代谢	VCR 通过 P-糖蛋白诱导多药耐药。a 和 b 微管蛋白变异增加了对解聚的稳定性
VBL（与 VCR 相同）	淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、Kaposi 肉瘤和乳腺癌	6～10 q 2～4 周	白细胞减少和神经病变	肝脏代谢	神经病变发生频率小于 VCR
VDS（与 VCR 相同）前列腺	NSCLC、乳腺癌和淋巴瘤	2～4 q 1～3 周	白细胞减少和神经病变	肝脏代谢	VDS 的随机试验（乳腺、NSCLC、肉瘤和黑色素瘤）显示与不含 VDS 的方案相比没有优越处

续表

分类（作用机理）	适应证	给药方法（静脉剂量 mg/m^2）	主要毒性	药代动力学和代谢	临床兴趣的评价
诺维本（与 VCR 相同）	NSCLC 和乳腺癌	25～30/w 联合顺铂(NSCLC)以及阿霉素或者氟尿嘧啶(乳腺)。口服形式正在发展中	白细胞减少、便秘和神经病变	肝脏代谢	选择性与微管相关蛋白的 Tau 家族结合、微管聚合成螺旋状和类晶体
紫杉醇（微管稳定药物）(也有抗血管生成作用，破坏 Ki-Ras 功能，通过 bcl-2 的磷酸化诱导凋亡）	卵巢、乳腺、和肺癌（其他肿瘤）。在铂类耐药的卵巢癌中可重复的抗瘤活性(反应率 15%～25%)刺激了临床的进一步发展	135（24h）～175(3h)q 3 周。每周方案正在研究中。主要与顺铂和卡铂联合（卵巢）以及阿霉素(乳腺)	白细胞减少和神经毒性	肝脏代谢。顺铂一紫杉醇:严重的中性粒细胞减少。紫杉醇一阿霉素：粘膜炎比反过来应用更常见	毒性是顺序、时间依赖的，提前服用甾体类药物减少过敏反应。在耐药细胞中有活性的水溶性类似物和衍生物正在发展中。P53 细胞系列与紫杉醇对照敏感性。紫杉醇耐药由于 Pgp 或者 b 微管蛋白的结构或者表达改变

续表

分类（作用机理）	适应证	给药方法（静脉剂量 mg/m^2）	主要毒性	药代动力学和代谢	临床兴趣的评价
泰索帝（微管稳定药物）	乳腺癌、肺癌（其他肿瘤）在蒽环类耐药的卵巢癌中可重复的抗瘤活性（反应率35%～50%）刺激了临床的进一步发展	100(1h)q 3 周，75 q 3 周（如果肝功能升高）每周方案正在研究中	中性粒细胞和潴留综合征	肝脏代谢	提前服用甾体类药物减少以及延迟潴留综合征。腺癌模型泰索帝敏感性与 Tau 和 b4 微管蛋白表达有关
EP 磷酸雌氮芥（与微管相关蛋白结合促进微管解聚）	前列腺癌	560mg×2/d 口服（与饭同服）	胃肠道	口服吸收 75%的，终末半衰期 20～40 小时	在前列腺癌中观察到的多数反应是客观的（主观反应率 10%）EP 已经与其他抗微管药物合用（紫杉醇，VBL）以及 VP-16，30%～60%的患者临床受益。B（Ⅲ和Ⅳa）微管蛋白和 Tau 的过度表达可能在 EP 的耐药中起作用

- 作用机制
- 主要适应证
- 临床应用的药代动力学指标
- 临床应用的选择性的重要信息

微管蛋白是抗癌药物发展的重要靶点。多种抗微管蛋白药物在临床上有重要的抗癌活性。紫杉烷是90年代抗癌化疗发展中最令人鼓舞的药物。将紫杉醇加入进展期卵巢癌的一线化疗方案中，使病人的生存期显著延长。同时，泰索帝对转移性乳腺癌的患者的生存能力产生较小但有显著意义的影响，即使是在二线、三线用药治疗无效的病人中。

近期在紫杉烷药物中观察到的进展重新引起了人们对作用于微管蛋白不同位点的抗微管药物的兴趣。尤其是长春碱／紫杉烷耐药细胞中对药理轮廓和／或活性改进的药物。几种新的抗微管蛋白药物正在临床前研究中。

多数药物耐药的基础研究是用同一母系细胞来源的敏感和耐药细胞，通常通过一系列方法增加研究药物的浓度。这是一个人为的环境,耐药很顽固,有时为克服耐药需要增加40～100倍的浓度。

药理学耐药

以下药理耐药的概念是指，安全范围的化疗剂量不足以产生作用靶点的疗效浓度。其原因可能因为：

- 其他器官毒性
- 药物清除增加
- 血流和肿瘤细胞间的物理屏障（许多肿瘤存在血管生成中心）
- 原发耐药——尽管化疗足量，肿瘤仍无反应
- 获得性耐药——开始时化疗有反应，然后对化疗无反应，肿瘤重新长大
- 同时存在原发耐药和获得性耐药

靶目标或转运机制的改变

肿瘤细胞有变异的能力，或者不摄取药物，或者摄取的药物能更快的解毒。而且药物的实际靶点可能由于突变而改变，所以作用无效。或者哺乳动物细胞所具有的正常修复机制活性可能增强。细胞毒药物的作用使损伤修复更为有效，从而引起了对药物总的耐药。

典型的多药耐药

典型的耐药是试验研究最多的一种耐药，研究发现存在一种 170KD 的糖蛋白——P糖蛋白的过度表达。它分布于细胞外膜，是一种能量依赖的药物外流泵。因而，当药物通过弥散或转运进入肿瘤细胞时，细胞内的药物也同时被泵出细胞外环境。这减少了药物在细胞内的有效浓度，使细胞表达对药物的耐药。

这种形式耐药的发展主要与抗肿瘤抗生素、蒽环类药物、紫杉醇类药物和依托泊苷的暴露有关。实际上对这组药物的耐药通常会引起其他肿瘤药物的耐药，因而引起多药耐药。

P 糖蛋白

- 存在于组织中
  ——用于转运，如甾类化合物
  ——保护细胞免受外源性毒物的影响
- 过度表达引起药物耐药
- 血液系统恶性肿瘤
  ——低分子量的 P蛋白抑制剂的早期试验令人鼓舞
  ——但也影响正常细胞，对化疗更为敏感。

多药耐药蛋白

这种蛋白也属能量依赖蛋白，通过细胞浆内细胞器或空泡，它能引起药物的外流或药物的清除。这一家族成员中研究最多的是 190KD的蛋白，它与 P蛋白具有相似的底物特异性。但通常与紫杉醇类药物耐药相关性较少。这种形式耐药的临床相对性与P糖蛋白相比不很清楚。针对抑制多药耐药蛋白的临床试验目前处于早期阶段。

谷胱苷肽

谷胱苷肽属细胞硫醇类，参与多种药物（包括顺铂）烷化作用等复杂的相互作用的生化反应途径。谷胱苷肽的过度表达可引起对烷化剂的相对耐药。并且，谷胱苷肽对自由基有解毒作用，而自由基是一些细胞毒药物的重要作用途径。清除谷胱苷肽的临床试验已得到一些不确定的结果。

参与凋亡失败

许多细胞毒药物引起细胞死亡的最终共同途径是凋亡。只是一个细胞的主动过程，某种程度类似于“细胞自杀”。凋亡是一个复杂的作用途径。这一过程的中心是被称为“基因卫士”的 *p53*。不能凋亡的细胞，细胞毒药物引起的损伤可忽略，然后细胞分裂。这引起临床耐药。目前正在进行研究基因治疗的方法，纠正细胞凋亡的失败。

总结

临床药物耐药是肿瘤学的主要问题。产生机制是多因素的。就某一个患者，每种因素起多大作用不清楚。无论如何，克服耐药机制的潜在临床益处是巨大的。毫无疑问，随着我们对细胞周期、细胞生存和细胞死亡调节理解的加深，其他的耐药机制会被发现。

剂量强度

剂量反应和剂量强度

肿瘤治疗剂量强化的策略很大程度上是由许多肿瘤的不完全敏感产生的。试验表明，瘤细胞耐药是相对的；可以通过比耐药浓度更高的药物浓度来克服耐药。在多数试验模型中，剂量需要上升到最高程度才能克服耐药。

剂量强度考虑到时间变量，因而，可以通过增加剂量或者缩短治疗间隔来强化方案。这 2 种策略的生物效应是有很大不同的。

保持标准剂量和真正的剂量强化是不同的。剂量一反应曲线可能不是水平的，如剂量反应的数学关系在不同点是不同的，可能随药物剂量增加，但抗瘤活性已达到一定点，剂量反应曲线变平，而增加剂量是无效的。

研究结果提示，应避免随意减少剂量，建议临床应用可能出现粒细胞减少导致严重并发症方案时及时的预防应用抗生素和血液细胞刺激因子等。

干细胞支持下大剂量化疗

临床上，在常规范围内增加剂量对反应的效果不稳定，在一些例外情况下对生存的影响可忽略。临床上，这些相对特异的毒性药物应用于患者时可见到增加剂量伴随着毒性的增加。干细胞支持的发展，使研究临床大剂量化疗成为可能。自体移植、使用自体骨髓或细胞因子动员的外周干细胞，可用于受限于骨髓抑制的大剂量化疗。

“高剂量化疗”是给予患者明显超出标准剂量的范围，需要某种形式的造血干细胞支持。（一些药物如环磷酰胺、VP-16，需少量干细胞，可以给药时单独用生长因子），对于主要剂量限制毒性为骨髓抑制的药物，干细胞移植使临床医生应用试验中向极端剂量增加。因而，噻替哌剂量可增加30～40倍，卡铂可增加4～6倍。

早期自体干细胞移植的大剂量化疗，在化疗耐药的淋巴瘤和实体瘤中，客观反应率较高。毒性也是难以克服的。高达20%的患者死于治疗并发症。尤其是不可逆的、延长的粒细胞缺乏引起的感染，还有器官衰竭综合征。

造血干细胞生长因子的引入改变了大剂量化疗，骨髓再灌注后给予这些细胞因子大大缩短了粒细胞缺乏的时间，也发现，在稳定状态或化疗后骨髓抑制时应用这些因子，均可以使造血干细胞动员到外周血。这些外周血前体细胞（peripheral blood progenitors，PBP）可通过外周血细胞单采收集。然后在大剂量化疗后作为挽救输入。PBP自体移植优于骨髓移植。白细胞减少和血小板减少时间缩短，死亡率和残疾率下降。

历史上，大剂量化疗被用作常规化疗后的一种强化治疗。作为首要治疗的研究更为少见。可给予一个或多个周期。

大剂量化疗在特定肿瘤治疗中的作用

- 复发进展的淋巴瘤——是已证实的挽救治疗
- 难治的淋巴瘤——10%缓解
- 预后差的非霍奇金淋巴瘤——一线治疗
- 多发骨髓瘤——一线治疗
- 复发难治的霍奇金病——一线治疗
- 急性白血病——特别是无供者的患者
- 转移性睾丸生殖细胞肿瘤——二次缓解后复发

——不能获得完全缓解
- 乳腺癌——复发转移的乳腺癌的补救治疗
  ——（有争议)转移疾病的初治缓解率为 50%
  —— （有争议）用于早期，风险小的乳腺癌
- 卵巢癌 ——早期数据令人鼓舞
- 小细胞肺癌 ——早期数据令人鼓舞

将来的方向

需要优先考虑的是大剂量化疗在乳腺癌和其他实体肿瘤治疗中是否有一席之地。需要其他工作来解决其他重要问题：如晚期强化对早期大剂量的角色、移植操作和净化。新的生物抗癌药物对最小的疾病产生最大的影响。已证实的高剂量化疗的作用，能产生完全缓解表明将来的研究应包括这些治疗的形式。

化放疗

化疗和放疗是互补的；这种综合的治疗模式增加了多种肿瘤治疗的成功率。化疗减少局部肿瘤的负荷及根除全身性微转移，但有效的局部肿瘤控制需要放射治疗。

序贯联合治疗

传统的化放疗联合治疗试图预测全身性疾病治疗还是局部肿瘤控制更为紧迫。首先给予适当的治疗；另一种治疗推迟至第一种治疗完成后。主要的困难在于个体肿瘤生物学行为不确定性及不可避免要推迟一种治疗。化疗作为一线治疗可以降低肿瘤分期，增加潜在的效益，可以减少需要放疗的肿瘤体积和减少控制肿瘤所需放射剂量。

同时联合治疗

同时放化疗可以避免问题。这种途径有利和一些不利的因素如下（表 9.2)。

理想的化放疗模式细胞毒性选择有已知的抗肿瘤活性，但不叠加放疗相关局部的细胞毒作用。由于对皮肤和粘膜的副作用应避免使用蒽环类抗生素；甲氨蝶呤可增加放疗后正常肺组织损伤。像顺铂和氟尿嘧啶药物有一定的吸引力，因为其有放疗增敏作用。至少，在体外化疗和放疗相互作用复杂，具有给药方案依

存性：例如放射后可引起细胞周期阻滞，增加后续细胞周期特异性细胞毒药物相关抵抗性，如紫杉烷，相反地，紫杉烷可使放疗增敏。

表 9.2　同时联合治疗的益处和问题

有利因素	不利因素
任何治疗无需推迟	增加细胞毒性
2种治疗细胞杀伤作用累加	选择 1 种或 2 种治疗的中间剂量
化疗的放疗增敏作用增加细胞杀伤效力	大范围照射
降低任何一种治疗抵抗性的发生	药效上相互影响（例如细胞周期效应）

必须尽量将联合治疗时放射对正常组织的损害降至最小。治疗时间通常至少 6周（减小早期正常反应），每部分剂量为 2Gy 或更少(降低迟发性损害)。

肛门和膀胱癌

这两种盆腔恶性肿瘤化放疗有可能保存器官及避免手术造口。盆腔放疗同时给予氟尿嘧啶和丝裂霉素是对肛管癌一种最好的治疗方式。已经证明在大规模Ⅱ期试验中盆腔的放疗联合以氟尿嘧啶为基础药物的化疗对侵及肌肉的膀胱移行细胞癌治疗有效。

小细胞肺癌和食道癌

对胸内肿瘤的放化疗，可能因严重的副反应而受阻，特别是肺炎和食道炎。但是，小细胞肺癌适合这种治疗方式，尽管对化疗敏感，但单一化疗局部失败是不可避免的，即使联合传统的巩固放疗，仍有 40%～50% 的患者局部复发。联合依托泊苷、顺铂和胸部放疗的结果是有希望的。细胞毒性，特别是食道炎是相当多的。

对于食道癌，化放疗优于单纯放疗，但是局部治疗失败率仍然很高。联合治疗后进行手术可能是解决这一问题的方法，但是

增加了将来发病的可能性。

尤文瘤

在 EICESS 2研究中，对这种肿瘤放化疗合并应用，但对这类可治愈癌症主要问题在于年轻患者远期相关问题，特别是第二肿瘤的危险性。

药代动力学／抗癌药物药效学

命名法

药代动力学是研究药物从进入体内到排出体外的过程。最常见的药代动力学数据是不同时间的血浆药物浓度。药物注射剂量及药物代谢速率及程度相应参数决定了峰值药物浓度、半衰期和药物暴露（时间——血浆药物浓度曲线下范围或 AUC）。这些过程为：

- 对于药物吸收，生物利用度
- 对于药物排出，清除率
- 对于分布，分布表观容积

相对药代动力学参数药效学是描述一种药物治疗和毒性作用的关系的。

药代动力学／临床肿瘤药效学

多数药物有狭窄的治疗指数，抗肿瘤效应所需剂量常引起一些副作用，治疗剂量基础上稍有增加可能导致足以致命的毒性。经常可见在不同患者中抗癌药物药代动力学参数的变化。这些变化可能由于肾脏或代谢节能（自身疾病进展）的差异、药物——药物之间相互作用和前期化疗对器官功能的毒性作用。这些都可引起与相似细胞毒剂量治疗不同患者中药物浓度的变化。

由于到达作用部位的药物浓度（肿瘤细胞或表现毒性作用的组织例如骨髓干细胞）依赖全身药物浓度，药代动力学（例如峰值浓度和 AUC）和药效学终点之间的关系比药物注射剂量和药效学之间的关系更密切。药代动力学指导给药剂量的最终目的是最大程度发挥抗肿瘤作用的同时对正常组织损害最小。

药效学／药物动力学参数的关系

就抗癌药药效学、药物动力学关系的参数来说，相关的药物

动力学参数通常是 AUC。AUC 代表身体总的药物暴露量。AUC 通过生物利用剂量（在血管外给药时通过生物利用度计算的权重剂量）和病人的血浆清除率（血浆清除率代表对药物的清除能力）来计算：

$$AUC=F\times \text{剂量}/CL(F=\text{生物利用度})$$

从静脉给抗癌药物后，F 值等于 1。提供最佳 AUC 的剂量通过个体血浆清除率来计算。然后，清除的变异性就成为了药效学／药代动力学中的更有决定意义的过程。

修正后的 Hill 等式，与 S 形曲线相对应，常用作描述药物动力学参数 AUC 和药效学的关系。

$$E=Emax\cdot AUC^{H}/(AUC50^{H}+AUC^{H})$$

Emax 代表可能的最大效应。AUC50 为 Emax 50% 时的 AUC 值。H 是 Hill 指数（或形状因子），它定义了模型的“S”弯曲的程度。

AUC 和血液学毒性的关系比药代动力学参数与临床结果的关系更密切。这一观察结果是通过其他肿瘤细胞对药物反应变异的原因（如细胞代谢、耐药、生化和分子因素等）来解释的。

其他的药代动力学参数如阈上浓度的时间，比 AUC 相关性好，尤其是对于时间依赖的细胞毒药物

病人体内抗癌药物清除的差异

个体化抗癌药物剂量的传统计算方法基于体表面积。体表面积是通过 Dubois 公式由身高和体重计算出来的。在儿童，形态标准（体表面积或体重）是个体药物动力学变异的主要原因。在成人，药物的清除与体表面积的关系不大，导致按照体表面积给药药物暴露变异较大。

肝、肾功能是药物清除的主要决定因素，需在给药前测定。肾功能不全可通过测定或计算肌酐清除率来评价。更准确则可通过放射性标记的 EDTA 来测定清除率。由于肝功能不全的复杂病理生理机制，肝功能对药物代谢或清除的影响更难测定。肝酶和血清胆红素水平对代谢活性的监测价值较小。其他肝功能检查在预测化疗药物的药代动力学上已有一定的价值：

- 吲哚氰绿（肝血流的一种标记物）
- 安替比林（细胞色素 P450 的底物标记）
- 劳拉西泮（肝糖基化的底物标记）

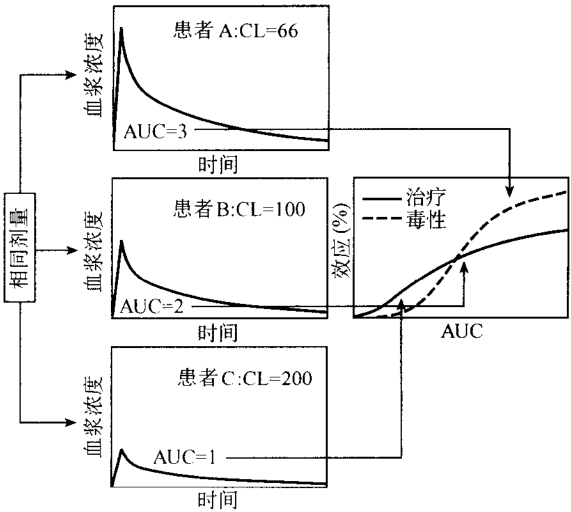


图 9-3　三个患者不同的药代动力学产生不同的临床效应（药效学）

从实际考虑，这些动态肝功能不适用于临床常规检测。当药物代谢主要依靠一个催化酶时，由于药物代谢酶的基因编码的多态性，可能会产生药物代谢少的人群。

年龄也是许多药物药代动力学变异的原因。老年的特征是多种生理功能的紊乱，包括肝肾功能下降．微粒体活性可能降低，并且常合并用药。

对一些药物如卡铂、蒽环类药物和泰索帝，患者的特征和药物清除的关系已确定。然后，实现以这些特征为基础的最佳药物剂量成为可能。对其他药物，如甲氨蝶呤、巯嘌呤和氟尿嘧啶剂量优化需要确定每个人的血浆浓度，然后调整后续的剂量或者调整持续治疗中药物目前的剂量。这种“反馈控制剂量调整法”需要一定的设施，限制了在所有药物中的应用。

个体给药剂量策略的例子

卡铂

卡铂主要经肾脏清除。Egorin 首先建立了两者的关系：

- 卡铂清除和测量的肾脏清除的关系
- 卡铂单药化疗后 AUC 与血小板降低的百分比

结合上述两点根据测量的肌酐清除率和希望的最低血小板数量推出了一个公式。卡铂的最佳 AUC 在卵巢和睾丸癌的治疗上得到展示。

Calvert得出的公式可以计算卡铂的剂量获取需要的 AUC：

$$剂量（mg）= AUC \times (GFR + 25ml/min)$$

GFR通过^{51}Cr-EDTA 同位素清除率来测定。25ml/min 对应卡铂非肾脏清除的平均值

卡铂的目标 AUC 必需参照联合化疗的其他细胞毒性药物来决定。药物（如环磷酰胺）增强卡铂的血液学毒性，但与其他药物如紫杉醇合用，给予与卡铂单药时相似的 AUC 是安全的。并且，未接受过化疗的患者比既往反复化疗的患者可耐受更大的 AUC。

蒽环类和紫杉烷类

在肝功能损伤的病例中，治疗指南推荐按照血清胆红素的水平来减少阿霉素的剂量。胆红素超过 12、30 和 50mg/dl，阿霉素剂量分别减少 50%、75%和 100%。对泰索帝，5 个共变量（年龄＞70 岁、低白蛋白血症、a1糖蛋白升高、ALT 及 AST 升高）可预测药物的清除减少由于已发现泰索帝的清除与严重粒细胞减少的风险相关，上述这些预测参数可预测高毒性风险的患者，合理地减少剂量。

甲氨蝶呤

对接受大剂量甲氨蝶呤的患者常规监测血药浓度。给药后 48 小时的高水平与严重毒性风险相关。对这些甲氨蝶呤清除减少和／或药物分布体积大的患者（通常是由于第三空间的存在，指胸腔积液或者腹水者），根据甲氨蝶呤的血浆水平调整解救的叶酸剂量。

巯嘌呤

巯嘌呤的效应依赖于活性 6-巯基鸟嘌呤核苷酸（6-thioguanine nucleotide，6-TGN）代谢物的水平。合成代谢途径与分解代谢途径通过胸腺嘌呤甲基转移酶竞争。后者的胸腺嘌呤甲基转

移酶表达存在基因多态性，10%的患者活性中等， 300人中会有1人先天缺乏，如果给予标准剂量的巯嘌呤，会产生难以预料的毒性反应。对每天口服巯嘌呤的患者，红细胞内的巯嘌呤浓度是治疗效果的重要和独立的预测因子。

尽管没有确定的个体化给药方案，监测红细胞巯嘌呤浓度应该可以确定高风险药代动力学指标（低水平巯嘌呤），确定病人的依从性。

总结

尽管已进行了标准剂量（mg/m^2）对个体剂量的前瞻性临床研究，一些基于药代动力学的抗癌药物似乎能够增加肿瘤反应的可能性，降低发生主要毒性的可能性。缺乏常规治疗药物监测的情况下，应根据有无毒性更为系统的调整后续治疗周期的药物剂量。

推荐阅读

Cleton, F.Y. 'Chemotherapy: general aspects' in Peckham, M., Pinelo, M.M. and Veronesi, V. (eds.) *Oxford Textbook of Oncology*, pp. 445–53.

（崔传亮译　杨　鹭校）

第 10 章　内分泌治疗

引言　*146*
内分泌治疗的类型　*147*
治疗的预测指标　*149*
激素治疗的耐药性　*149*
争论　*150*

引言

内分泌激素与许多恶性肿瘤的发生、发展和生物学行为有关（如阴道、卵巢、喉、胰腺及胃肠道肿瘤、黑色素瘤和脑瘤等）。激素刺激肿瘤生长的明确证据是性激素与其作用的靶器官的肿瘤相关，如雌激素和孕激素与乳腺癌及子宫内膜癌有关，雄激素与前列腺癌有关

内分泌治疗通常对靶器官产生治疗效应，而对靶器官之外的其他器官和组织可能产生副作用。内分泌治疗的耐受性优于细胞毒药物的化疗。但较多肿瘤即使是在初治阶段就对内分泌治疗表现出耐药性，更多的是在治疗过程中及肿瘤进展时产生耐药性许多乳癌及前列腺癌患者因为激素非依赖性而死亡。

所以对以下问题的讨论很重要：

- 内分泌治疗的不同类型及它们各自的优缺点
- 治疗反应的预测指标
- 耐药机制
- 争论及未来展望

内分泌治疗的类型

内分泌腺体切除

男性和绝经前女性性激素合成的主要部位在性腺。去势疗法可使血循环中男性睾酮减少 95% 以上，使绝经前女性雌激素减少 60%（相对于排卵期水平而言)。去势疗法可使 80%转移性前列腺癌患者和 30%～40% 绝经前进展期乳腺癌患者受益。卵巢切除术对绝经后患者无效，因为绝经后卵巢仅产生极少量的雌激素。

去势疗法的反应率可成为判断其他类型内分泌治疗反应的金标准。垂体切除术和肾上腺切除术可用于绝经后乳腺癌患者。虽然这种方法的有效率约为 30%，但因为该方法缺乏特异性和合理性。外科手术切除内分泌器官的不可逆性，迫使我们发现以某些药物为基础的治疗方法具有特异性、可逆性及自限性的特点。当药物治疗无效时，还可通过停药使激素恢复正常水平，减轻副作用。

激动剂或超生理剂量激素

促性腺激素释放激素类似物（GnRHa 或 LHRHa）的应用是这种治疗方法的代表。促性腺激素 LH 和 FSH促使性腺分泌类固醇激素；而它在垂体的合成和释放受到下丘脑因子 GnRH（或 LHRH）的调节。通过将异常氨基酸序列插入到天然多肽序列中，可以合成高效的激素类似物。后者可在短期内促使促性腺激素的快速释放，其长远效应可下调促性腺激素受体，使垂体敏感性降低。循环中促性腺激素水平降低，可消除其对性腺的正向刺激，循环中的性激素随之下降到去势水平。LHRH类似物可蓄积，这样单次注射后能在较长时间内维持有效的去势水平。绝经前女性乳腺癌患者及男性前列腺癌患者使用 GnRH类似物可产生等同于外科去势的抗肿瘤效应。

激素依赖性肿瘤使用药理剂量性激素产生抗肿瘤效应的机制与其相似，如：

- 雌激素（己烯雌酚）
- 孕激素（安宫黄体酮和甲地孕酮）
- 雄激素（睾内酯和氟羟甲睾酮）

低于生理剂量的性激素可加速肿瘤生长。

靶器官的类固醇激素受体出现下调时，可能发生其他非特异性反应，这些药物的毒性反应低。同样治疗初始时可能出现一过性的肿瘤进展。除外这些，这类药物临床受益明显，如大剂量孕激素治疗子宫内膜癌和乳腺癌。

类固醇激素生成酶的抑制剂

这类药物的代表是芳香化酶或 5α-还原酶抑制剂。芳香化酶可将雄激素转变为雌激素，这是一系列合成反应步骤中的最后一步。芳香化酶抑制剂是阻断雌激素生成的最特异的方法。因为雌激素的生物合成可以发生在非内分泌组织中，如脂肪组织和恶性肿瘤组织（尤其是绝经后妇女），所以在外科切除经典的内分泌器官导致雌激素生成减少之外，芳香化酶抑制剂还可以进一步发挥抑制雌激素的生成。目前有 2 类抑制剂：

- 类固醇类或 I 型抑制剂，可以干扰雄激素底物与催化部位的连接
- 非类固醇类或 II 型抑制剂，可以十扰酶的细胞色素 P450 修复

早期II型抑制剂,如氨鲁米特(氨基苯乙哌啶酮)效应低,特异性差,还同时抑制其他含有类似细胞色素 P450修复组分的类固醇代谢酶。三唑类药物(阿那曲唑、来曲唑和 verozole) 较氨鲁米特作用强 2 000倍,与芳香化酶细胞色素 P450 的亲和力不同,可以高选择性抑制雌激素生物合成。这类药物可将绝经后妇女血循环中雌激素水平降至可检测水平以下,而不影响其他类固醇激素。

I 型抑制剂中，福美司坦和依西美坦被认为是自杀性抑制剂，它通过自身代谢为活性中间代谢产物，从而不可逆地阻断芳香化酶的作用；雌激素的生物合成仅能在芳香化酶分子从头合成后重新开始。

芳香化酶抑制剂可能对激素依赖性肿瘤的生长没有影响。雌激素效应可以通过非经典雌激素介导，例如：

- 肾上腺 5-雄激素
- 饮食中的植物雌激素
- 工业杀虫剂

就雄激素而言，在前列腺中， 5α-二氢睾酮的生物学活性远大于其前体睾酮。发展 5α-还原酶抑制剂如非那雄胺（保列治）很有意义。但这些药似乎更适用于良性前列腺疾病，而非肿瘤。

性激素受体拮抗剂

这类药物通常在激素受体水平阻断激素介导的效应，如雌激素、孕激素及雄激素的拮抗剂。应用最为广泛的是治疗乳腺癌的抗雌激素药他莫昔芬。他莫昔芬可以和雌激素受体结合，阻断内源性雌激素的效应。雌激素受体阳性的肿瘤反应最佳。

他莫昔芬并不能完全阻断雌激素的生理效应，可出现部分雌激素样活性，尤其在内源性雌激素水平较低时。目前已开发了更为有效也更为“纯粹”的抗雌激素药物，如 ICI182780（Falodex），后者是雌二醇的 7-烷基酰胺的类似物，通过阻止受体二聚体化和穿梭，从而完全阻断雌激素受体的转录活性。这对他莫昔芬获得性和原发性耐药患者有效。

但单纯抗雌激素药可能比他莫昔芬对骨骼及血管的影响及危害更大。目前注重开发选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen-receptor modulators，SERMS），诸如 raloxifine，后者的抗雌激素效应更具有靶点特异性。

抗雄激素药如氟他胺和卡索地司治疗前列腺癌有效。抗孕激素药如 RU-486 和奥那斯酮亦用于治疗乳腺癌和子宫内膜癌。

治疗的预测指标

激素治疗并非对所有肿瘤运用有效，不恰当的激素治疗既可产生肿瘤耐药，又增加了治疗的副作用，并且可能延误使用其他更有效的治疗方法。

目前尚无可靠指标预测内分泌治疗的绝对依赖性。与乳腺癌相关的雌激素受体的检测是应用最广泛的指标。生化及免疫组化检测发现 60%～75%的乳腺癌患者雌激素受体阳性；阳性患者中约 2/3对激素治疗有反应，而雌激素受体阴性患者的有效率仅为 5%～10%。其他指标如孕激素受体在乳腺癌或子宫内膜癌中的意义较低，前列腺癌中检测雄激素受体意义不大。

应用二线内分泌治疗时，对既往内分泌治疗的反应是一项有意义的临床预测指标。它提示一线内分泌治疗进展并非意味着对所有内分泌治疗产生绝对耐药性。

激素治疗的耐药性

激素治疗的耐药性可能是原发性或是在治疗过程中发生。原

发耐药的可能有：

- 肿瘤生长可能不依赖激素
- 虽然肿瘤生长是激素依赖性的，但由于内分泌治疗未能将激素水平降至生长需要量以下。

获得性耐药

- 诱导产生药物代谢酶，导致细胞内药物水平下降
- 出现激素依赖性细胞克隆
- 有丝分裂原的产生
- 诱导生长因子受体
- 第二信使系统在低水平激素条件下诱导转录

争论

辅助治疗的时限

如果认为内分泌治疗不同于细胞毒药物治疗，而仅是调节和抑制细胞生长，那么则需要长期坚持治疗。相反的意见却认为：持续内分泌治疗可能诱导肿瘤表型发生改变而产生耐药性。也许采取与其他无交叉耐药性的药物交替给予的间断治疗方式有可能更为有效

联合治疗

内分泌治疗能够采取序贯或联合治疗方式吗？联合治疗是否有可能获得最大的细胞杀伤效应？这种方式是否应在耐药产生之前完成？临床经验未发现联合治疗会增加毒性反应并伴随二／三线治疗反应的丧失，亦未证实药物之间存在不利的药理作用。

化疗-内分泌联合治疗

赞成者认为内分泌治疗也属于化疗的一种形式，既然化疗有效，因此有理由应用化疗-内分泌联合治疗。然而反对者认为，激素治疗是通过抑制肿瘤细胞生长而发挥作用，但化疗药物则对增殖期细胞最有效，这有可能影响内分泌治疗的作用。

（林宁晶译　朱　军校）

第 11 章　肿瘤的免疫治疗

引言　*151*
主动免疫治疗　*152*
过继免疫治疗　*159*
肿瘤疫苗　*159*
基因治疗　*160*
总结　*161*
推荐阅读　*161*

引言

尽管随着新的化疗药物的不断出现，或通过增加化疗药物的剂量强度以及各种化疗药物的联合方案，甚至大剂量清髓性化疗的应用，肿瘤治疗已取得了一些进步，然而，它们的使用最终受到非特异性脏器毒性的限制。因此，新的抗肿瘤治疗策略通过与传统化疗完全不同的机制特异的杀伤肿瘤细胞或逆转肿瘤细胞耐药，得到广泛的研究。这种被称为肿瘤“生物”治疗的新的治疗模式，是通过激活宿主的免疫防御机制来达到治疗肿瘤的目的。分子生物学和杂交瘤技术的进展使得我们获得了越来越多的激活宿主免疫防御机制的工具。

通过调控免疫应答来达到控制或根治肿瘤的目的并不是什么新的概念。事实上，早在 1891 年，William Coley就报道了肿瘤患者通过主动感染丹毒，激活患者的免疫系统，而使肿瘤消退。但是，直到 19 世纪 60 年代 Burnet 才提出“肿瘤免疫监视理论”。这一理论认为，机体的免疫监视细胞持续在全身“巡逻”，并清除发生突变的细胞，从而防止了肿瘤的发生。这种免疫监视作用在免疫系统被破坏或者恶性细胞侵袭性强时会受到抑制。

这种免疫监视理论为肿瘤免疫治疗的发展提供了依据。肿瘤

免疫治疗包括了所有调控免疫系统的治疗方式，包括使用各种免疫相关制剂．例如细胞因子、细胞或抗体、疫苗和基因转染，同时通过或不通过药物或其他制剂增强这种免疫调控作用。

主动免疫治疗

主动免疫治疗是指通过某种方式诱导患者产生抗肿瘤免疫反应以达到消除或者延缓肿瘤生长的治疗方式。它同时也包括了非特异性免疫系统激活剂的使用，如卡介苗（bacillus Calmette-Guérin，BCG）和细胞因子。

遗憾的是，肿瘤通常发生于已存在免疫抑制的个体中。但我们可通过对肿瘤相关抗原的鉴定和利用基因修饰肿瘤细胞来作为疫苗，产生特异性的主动免疫应答，这种主动免疫治疗的方式也是一种主动免疫治疗。

肿瘤被动免疫治疗包括能够直接或间接调节抗肿瘤免疫反应的所有制剂或细胞。包括抗体或抗体偶联某种毒性药物，或细胞（淋巴细胞或巨噬细胞）。

BCG

1929 年、Pearl报道了减毒活结核菌苗——卡介苗的抗肿瘤作用随后， Mathe 及他的研究小组证实在恶性血液病的动物模型中，卡介苗使动物的生存获益。遗憾的是，在不同恶性疾病患者（淋巴细胞白血病、恶性黑色素瘤和肺癌）中，临床研究并未证实进行卡介苗的系统治疗会使患者获益。当前，卡介苗仅在 2 种癌症患者中应用并取得疗效：

- 恶性黑色素瘤患者皮肤转移的病变处给药
- 表浅膀胱癌患者的膀胱灌注治疗

BCG 的免疫治疗作用

- 活化——巨噬细胞
  ——T淋巴细胞
  ——B淋巴细胞
  ——自然杀伤（natural killers，NK）细胞
- 通过白介素(IL-4、IL-1 和 IL-10)介导局部Ⅱ型免疫反应
- 细菌表面的糖蛋白粘附到上皮细胞表面，可作为抗原呈递
- 通过 BCG 阻止肿瘤细胞迁移——纤维粘连作用

——肿瘤细胞之间相互作用

BCG是预防 Ta和 T1 期表浅膀胱癌的最有效的膀胱灌注药物，可减少 38%的复发率。BCG 还可以在 Ta 或 T1 期膀胱癌残余患者中达到 60%甚至更多的完全缓解，尽管在最初开始治疗时，通常更好的方式是尽可能切除肉眼可见的肿瘤。

BCG 是目前唯一被证实膀胱灌注治疗原位癌的免疫制剂，平均完全缓解率达到 72%（相比之下，化疗则 <50%）。

BCG 的最佳治疗剂量与治疗时间对于不同的患者是不同的：推荐的膀胱灌注剂量在 1×10^8 与 1×10^{10}集落形成单位（colony forming units，CFU 之间，但有报道低剂量（10^7 CFU 或 1mg BCG）也可获得疗效。

BCG 膀胱灌注治疗的患者中（高达 90%）多会出现膀胱炎症状，如排尿困难、血尿、中度发热和尿频。对于重度血尿患者，推荐不再行 BCG 治疗，因为这时 BCG 的吸收和主要的全身毒性会增加。BCG 治疗最严重的并发症是菌血症。菌血症可由于创伤性留置导管引起，如出血和严重膀胱炎，也可由于膀胱活检或经尿道切除膀胱肿瘤引起。革兰阴性菌菌血症可以发生在泌尿生殖道的器械检查之后。

总而言之，治疗必须基于 BCG 灌注治疗的病史及临床观察之上；以下是 BCG 治疗典型的一些毒副作用，但并不一定出现：

- 高热
- 寒战
- 高血压
- 神志恍惚
- 弥散性血管内凝血
- 呼吸衰竭
- 黄疸
- 白细胞减少

应用分子生物学技术对 BCG 的 DNA 序列进一步分析，将来也许会大有用处。

细胞因子

细胞因子是一种可溶性蛋白，通过自分泌或旁分泌方式，介导细胞和细胞外环境之间的相互作用。它们能够在许多组织中发挥生物学效应，但主要是在造血系统和免疫系统的细胞中。

尽管已经发现并明确了许多细胞因子的作用，但是它们的生

物学作用尚未完全清楚，这是因为一种特定的细胞因子既可以促进．也可以阻止肿瘤生长。细胞因子如何起作用有时取决于它们的浓度、肿瘤的类型或肿瘤与宿主当时的免疫状态。

一些细胞因子对肿瘤治疗起着重要作用，包括

- 白介素（interleukins，Il）
- 肿瘤坏死因子（tumour necrosis factor，TNF）
- 促红细胞生成素（erythropoietin，EPO）
- 集落刺激因子（colony-stimulating factor，CSF）和干扰素（interferons，IFNs）

干扰素

干扰素（IFN-α、β和γ）是一大类蛋白质家族，是由免疫系统对病毒感染反应时产生。具有抗病毒、抗微生物、抗增殖和免疫调节功能。

干扰素的抗肿瘤作用有：

- 直接抑制细胞生长作用
- 干扰细胞新陈代谢与增殖
- 调节肿瘤基因的表达
- 增强肿瘤相关表面抗原
- 增强 NK 细胞、巨噬细胞和 T淋巴细胞的细胞毒作用
- 减少肿瘤新生血管形成
- 促进恶性细胞向侵袭能力低的类型分化

IFN-α

IFN-α是治疗毛细胞白血病（hairycell leukaemia，HCL）的一种有效药物，外周血反应率达 90%，40%可达到骨髓完全正常标准剂量为 $2\times10^6 U/m^2$，每周 3次，皮下注射或者肌肉注射，疗程 6～12 个月。可以达到部分缓解，有些可以达到完全缓解。复发患者再次治疗亦可得到满意的疗效。IFN-α联合嘌呤类似物 2-氯脱氧腺嘌呤治疗 HCl 患者效果更佳。

IFN-α也是慢性粒细胞白血病（chronic myeloid leukaemia，CMl）的一线用药：IFN-α（$5\times10^6 U/m^2$），对白细胞数量有显著的作用，可达到 50%～75%血液学缓解率，持续用药还可获得细胞遗传学完全缓解，抑制费城染色体阳性克隆。单独 IFN-α治疗可将中位生存时间从 3年延长至 5年，如与其他治疗联合，可获得更好的临床疗效。

一些Ⅲ期试验证实了 IFN-α（3～10MU/m^2皮下）与传统化疗联合治疗多发性骨髓瘤，使患者的无进展生存期与总生存率得到延长。超过 50%的对传统化疗耐药的属难治性的滤泡型非霍奇金淋巴瘤患者，IFN-α治疗可能有效。皮肤型 T 淋巴细胞淋巴瘤是另外一种 IFN-α 治疗 [6×10^6U/(m^2 · d)] 可获得超过 50%反应率的恶性肿瘤。

对于实体瘤来说，约 10%～20%肾细胞癌患者会出现疗效。这种疗效通常是部分缓解，持续 6～8 个月，其中也有完全缓解的报道。疗效通常出现在那些低肿瘤负荷，体能状态较好，仅有肺脏转移的患者中。这些患者需要进行相对大剂量的 IFN-α 治疗（10×10^6～20×10^6U/m^2，3 次／周)。

对恶性黑色素瘤患者来说，单用 IFN-α 治疗可产生一定的抗肿瘤作用。但是当 IFN-α与化疗药物（达卡巴嗪）联用时，有效率可高达 20%，虽然通常是部分有效，但确实对患者的生存有益。IFN-α单用或与齐多夫定联合治疗 Kaposi 肉瘤患者，亦可获得疗效。另外，IFN-α 疗法也被用于治疗类癌。IFN-α 可通过多种途径给药，如膀胱、腹膜、胸膜或肿瘤瘤体内注射，直接治疗局部肿瘤。

IFN-α的临床用途：

- HCl
- CMl
- 多发性骨髓瘤
- 非霍奇金淋巴瘤
- 皮肤型 T 细胞淋巴瘤
- 肾细胞癌
- 恶性黑色素瘤
- Kaposi肉瘤
- 类癌

IFN-β 和 IFN-γ

尽管目前只有 IFN-α用于常规临床肿瘤治疗，但 IFN-β和 IFN-γ 也具有一定的抗肿瘤作用。临床将它们用于下列患者：

- 多发性骨髓瘤
- HCl
- CML
- 肾细胞癌

- 恶性黑色素瘤
- 卵巢癌
- 膀胱癌

目前尚无充分证据证实这两种干扰素比 IFN-α 有更多优点，也没出现 2 种或 3 种干扰素联合比使用 1 种干扰素更有效

IFN-α，单用或与他莫昔芬联用，也曾用于乳腺癌患者的治疗，但结果并不满意。

然而联合 IFN-α 与 TNF 在临床前动物模型中取得了部分成功这种联合应用的临床应用就是用这 2 种细胞因子单侧肢体灌注治疗恶性黑色素瘤和部分肉瘤。 IFN-α 也常与 IL-2 联合使用如联合氟尿嘧啶，用于治疗腹膜癌转移患者，或治疗进展期结直肠癌患者。IFN-α 也能协同增强淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell，LAK 细胞）对 IL-2 敏感性。其临床 Ⅰ/Ⅱ期试验正在进行中

干扰素的副作用

最主要的副作用包括流感样症状（发热、寒战、头痛和不适等）但可以被扑热息痛或泼尼松所缓解其余的副作用包括：

- 厌食
- 乏力
- 皮疹
- 胃肠道疾病
- 嗜睡
- 血小板减少
- 肝功能测试增高

对 IFN-α 的耐受性会随着使用的过程而增加，停止治疗后，上述所有的毒副反应均是可逆的。

干扰素代表了一类具有抗肿瘤效应的细胞因子，尤其对某些传统化疗失败的恶性肿瘤亦显示了其较佳疗效

白介素-2

IL-2是一种由活化的 T 细胞（Th1）产生的细胞因子，在免疫调控中起着关键作用，它能够使活化 T 细胞的生成增加，促进淋巴样细胞的增殖，促进淋巴细胞从外周血迁移至靶组织。在小鼠模型中，出现 IL-2 能够溶解新生肿瘤细胞，促使远处转移灶消退；IL-2 也可促进体内细胞因子家族的其他成员释放。

IL-2已被广泛的用于治疗进展期肿瘤患者。应用大剂量IL-2，单用或与体外活化的LAK细胞联合应用，治疗肾细胞癌，一部分患者(约5%～15%)可见客观疗效，治疗转移性恶性黑色素瘤，15%以下患者可见客观疗效。用于急性粒细胞白血病患者也可有效。值得注意的是，上述的这些研究都是在那些预后差，进展期或者难治性患者中所进行的。

IL-2可经静脉给药，剂量范围在72 000至720 000IU/kg，Q8h。注射IL-2的相关副反应包括：

- 流感样症状
- 毛细血管渗漏综合征
- 严重高血压
- 心律不齐
- 咽痛
- 呼吸困难
- 嗜睡
- 贫血
- 血小板减少
- 多器官功能衰竭
- 约10%患者有致死性毒性

恶性黑色素瘤患者注射IL-2后有可能增加了毛细血管的通透性，改变了达卡巴嗪的组织分布，而起到协同作用。IFN-α能够增强IL-2淋巴细胞增殖作用，联合IFN-α与IL-2治疗肾细胞癌和恶性黑色素瘤患者的临床评估正在进行中。

肿瘤坏死因子

TNF是一种重要的炎症反应介质，参与多种炎性反应包括应激反应、恶病质和内毒素休克等。它主要由单核细胞产生，能够活化巨噬细胞和T细胞。诱导MHC Ⅰ类和Ⅱ类抗原的表达，并可作为粘附分子利于淋巴细胞的迁移和聚积。

TNF已被用于多种不同临床试验，但主要集中在进展期恶性黑色素瘤和肉瘤患者的治疗。但结果却令人失望，仅有不到5%的反应率。局部注射（腹腔内、膀胱内和病变处注射）似乎更有希望，但它的临床应用仍受到其严重的毒副作用的限制，包括：

- 急性发热
- 贫血

- 血小板减少
- 肝细胞毒性
- 细胞色素 P450 下降
- 一过性肾功能损害
- 中枢神经系统毒性，尤其在老年患者

将来局部注射重组 TNF或将 TNF制成脂质体，有可能克服这些毒副作用。

已有证据显示 TNF 与传统化疗药物具有协同作用，如：环磷酰胺、阿霉素和顺铂有报道 TNF 还可以逆转顺铂的耐药。另外，顺铂和环磷酰胺还可以作为生物反应调节剂，增强 TNF 与细胞的结合。

单克隆抗体

尽管在肿瘤治疗中，如何将肿瘤细胞与正常细胞区分开来，是最具有吸引力的课题，然而，直到杂交瘤技术带来了肿瘤相关抗原单克隆抗体（tumour-associated monoclonal antibodies，mAbs 的出现才使这一设想变为现实。甚至单克隆抗体已应用于肿瘤常规诊断的重要部分（如免疫组织化学和放射免疫检测）。

对单克隆抗体的深入研究使我们对其作用机制有了更进一步的了解，mAbs 能够与靶细胞结合，继而激活补体和导致靶细胞溶解，这种机制被称为抗体依赖的细胞毒作用（antibody-dependent cellular cytotoxicity，ADCC)。一些研究表明，这种作用主要发生在血液系统恶性肿瘤患者。获得的客观反应通常较差，持续较短：循环中的恶性细胞虽然减少了，但是对淋巴结或者骨髓病灶疗效较小

由于 mAbs 的细胞毒效应相对较小，它们被用作更有效药物的载体，来获得在肿瘤病灶的特异性分布，从而减少对宿主的毒性。如作为传统的细胞毒药物、核素、脂质体和包囊的毒素的载体另一种方式是使用 mAbs-酶结合物催化肿瘤中各种酶底物的转化，当结合物结合到恶性细胞的表面后，再注射前体药物，从而特异清除恶性细胞。

这些方法正在进行临床评估，之前最主要问题是由于 mAbs 多为鼠源性，可诱导机体产生免疫反应，称为人抗鼠抗体反应（human anti-mouse antiglobulin response，HAMA)。目前，通过基因工程的方法，构造了单链抗体、嵌合抗体以及人源化抗体，这些融合蛋白使这些问题得以克服。其他限制因素包括肿瘤

结合的抗体量少、肿瘤抗原的异质性、穿透肿瘤作用差以及在体内免疫结合物的稳定性差等。

总的来说，利用 mAbs 作为细胞毒制剂的靶向治疗，在肿瘤免疫治疗中前景十分诱人。然而，在它们成为肿瘤的常规治疗之前，还有许多复杂的问题需要解决。

过继免疫治疗

已经证实，细胞介导的免疫反应在排斥同种异基因和同基因肿瘤中起着关键作用。因而促进了使用具有抗肿瘤作用的免疫效应细胞来治疗恶性肿瘤患者——这种方法被称为肿瘤的过继免疫治疗。

许多方法被用于产生具有抗肿瘤活性的效应细胞，最常见的是 LAK 细胞。它是经体外 IL-2 激活的人外周血淋巴细胞产生，能够溶解肿瘤细胞。LAK 细胞识别和杀伤肿瘤细胞的确切机制尚未完全阐明。在治疗肾细胞癌和恶性黑色素瘤患者的临床试验中，并未显示出联合 IL-2 和 LAK 细胞比单用 IL-2 使患者更多获益。

另外一种过继免疫治疗的方法，肿瘤浸润性淋巴细胞（tumour-infiltrating lymphocytes，TILs）能够识别肿瘤相关抗原。它是从肿瘤组织中分离得到的，体外扩增后，治疗进展期恶性黑色素瘤患者，据报道反应率（反应率＋完全缓解率）在 25%～35% 之间。最近，通过基因工程手段，转导了编码新霉素磷酸转移酶或 *TNF* 基因的 TILs 正在进行研究。

肿瘤疫苗

乙型肝炎病毒疫苗是一种被广泛使用的，对阻止肝细胞癌发生很有效的疫苗。目前正在研究针对 EB 病毒的疫苗。EB 病毒同以下疾病发生有关：

- Burkitt 淋巴瘤
- 鼻咽癌
- 非霍奇金淋巴瘤

其他较突出的能够成为具有抗肿瘤作用疫苗的备选有 HPV 和人类逆转录病毒（human retrovirus，HTLV），HTLV 是许多人类恶性肿瘤的病因。

对病毒所导致的肿瘤中研究开发疫苗相对容易，而在非病毒因素导致的肿瘤中，疫苗的概念就更为复杂。在这种情况下，用肿瘤细胞或肿瘤细胞提取物作为肿瘤疫苗，以增强针对肿瘤相关抗原的体液或细胞免疫反应，是一种非预防性免疫治疗方式。这种肿瘤疫苗诱导产生的抗体能够杀伤补体结合的肿瘤细胞，或通过抗体介导的细胞毒作用杀伤肿瘤细胞，同时，活化的细胞毒 T 细胞能够识别肿瘤细胞表面的抗原，诱导特异性肿瘤细胞溶解。人们期望这种方法能够减少肿瘤诱导的免疫抑制，选择性增加长时间体液和细胞免疫，然而，目前它的临床效果仍不令人满意。

比较有前景的是用抗独特型抗体作为疫苗，即直接针对抗肿瘤抗体可变区决定簇。然而，这种方法受到诸多限制，这主要是由于抗独特型抗体必须是个体化，因而非常昂贵且费时。

另外一些疫苗也正在临床评估中，它们包括治疗恶性黑色素瘤、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌和肺癌肿瘤疫苗。初步结果显示，这种主动免疫治疗对于那些具有高危复发因素的肿瘤，手术切除肿瘤组织后肿瘤负荷小的患者是有效的。遗憾的是，许多正在进行的临床试验是在进展期和广泛期，对传统治疗属难治性，甚至是在早已免疫抑制的患者中进行。

基因治疗

基因治疗是通过将功能基因引入到细胞内，使细胞产生新的功能或者修复基因错误的一种治疗方法。既然肿瘤是由于“功能失常”基因所产生的，那么通过基因治疗来改变这种“功能失常”就是基因治疗的目标。

成功的基因修复需满足 2 个要求：第一，将基因导入所要修复细胞的方法；第二，能够充分的控制它的表达的方式。

将 DNA 导入细胞的技术

- DNA 脂质复合体
- DNA 在脂质囊泡中
- DNA 在红细胞外壳中
- 直接 DNA 微注射
- 高压电转染
- 病毒转染

非病毒方法简便安全，优点更为明显。然而，它们的效率很

低，仅有短暂的基因表达。相反，病毒载体（逆转录病毒、腺病毒和痘苗病毒）可高效、稳定地将 DNA 整合在大部分靶细胞中 。

基于其他肿瘤免疫治疗进展，一些策略也已被用于基因治疗来治疗恶性肿瘤患者。编码细胞因子的基因在体内可被导入肿瘤或者 TILs 中。另一方面，肿瘤细胞或者抗原呈递细胞（ antigen-presenting cells，APC）可在体外被基因修饰，然后再注入患者体内，以增加肿瘤的免疫原性。更进一步，基因修饰的免疫效应细胞在体内可以延长它们的生存时间，增加它们识别肿瘤的功能和抗肿瘤效应。

临床试验正在胰腺癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌和膀胱癌患者中进行。这些试验已证实在肿瘤患者中进行基因操作的可行性和安全性，而基因治疗是否能够使患者临床获益目前尚不清楚。现在的目标是如何保证有效的基因选择性分布在特异组织中，并控制它的表达，刺激动员有效的抗肿瘤免疫反应。

总结

分子生物学发展为人们进一步了解肿瘤免疫学的机理提供了新的视野。肿瘤的生物治疗是建立在可靠的科学基本原理之上的，已经初步显示了其大有希望的结果。免疫治疗是建立在打破宿主对肿瘤的免疫耐受之上，使宿主的免疫系统能够识别肿瘤为“ 非己 ”,从而直接或者间接介导有效的抗肿瘤。

迄今为止，免疫治疗在肿瘤患者治疗中尚未带来根本性的进步。然而其确实使某些肿瘤的部分患者得到了完全缓解或部分缓解，尤其是那些肿瘤负荷较小的患者，预示了免疫治疗在肿瘤治疗中所具有的巨大潜力。

对于肿瘤免疫治疗学家来说，在不远的将来最主要的挑战就是寻找更适合的免疫治疗方法并对这些方法进行安全性和有效性方面的对照研究，以及如何鉴别最有可能从免疫治疗中获益的患者 。

推荐阅读

Berd, D. (1998) Cancer vaccines: reborn or just recycled? *Semin Oncol* **24** 605–10.

Efraim, B. (1999) One hundred years of cancer immunotherapy: a critical appraisal. *Tumour Biol.* **20**, 1–24.

Gore, M. and Riches, P. (ed.) (1996) *Immunotherapy in cancer.* John Wiley & Sons, London.

Rosenberg, S.A. (1998) New opportunities for the development of cancer immunotherapies. *Cancer J Sci Am* **4**, 1–4.

Syrigos, K.N. and Epenetos, A.A. (1999) Antibody directed enzyme prodrug therapy (ADEPT): a review of the experimental and clinical considerations *Anticancer Res* **19**(1A), 605–14.

Syrigos, K.N., Deonarian, D., and Epenetos, A.A. (1999) Use of monoclonal antibodies for the diagnosis and treatment of bladder cancer. *Hybridoma* **18**(3), 219–24.

Syrigos, K.N., Karayiannakis, A.J. and Zbar, A. (2000) Mucins as immunogenic targets in cancer. *Anticancer Research* **20**, 420–6.

(段建春译　郭　军校)

第三部分

预防和保健原则

第 12 章　癌症预防和筛查　*165*
第 13 章　临床试验　*177*
第 14 章　姑息治疗原则　*182*
第 15 章　癌症的社会心理方面　*200*

第 12 章　癌症预防和筛查

预防策略　*165*

癌症的化学预防　*169*

癌症的筛查　*173*

推荐阅读　*175*

预防策略

化学预防是利用化学制剂和食品化合物来减少癌症的发生。化学化合物可以是微量元素、激素或其他药品，食品化合物可以是纤维素、营养物和维生素等。医学肿瘤学领域集中了如下学科：

- 流行病学
- 癌症发生学
- 毒理学
- 药理学
- 分子生物学
- 遗传学

Burkitt 发现在非洲许多部落中几乎不发生结直肠癌，可能归因于这些人群的高纤维素饮食。人口迁移研究表明：这些非洲部落人群迁移到城镇后，不出一代，肠癌的发生率升高，接近城镇居民的肠癌发生率这伴随着先前的饮食的变化，包括低纤维素、高脂肪和高糖的变化。与此相似的许多将乳腺癌和肥胖联系起来的研究试图探究饮食中的脂肪和乳腺癌的发生之间的关系。

乳腺癌有许多危险因子，包括：

- 青春期延迟
- 从未生育
- 不进行母乳喂养

- 过早使用避孕药
- 绝经期使用激素替代疗法

因此基于乳腺肿瘤生物学，采用激素干预治疗是吸引人的，但是首先需要弄清楚生物机理。

群体研究显示了肿瘤病人血液中的生化改变。类维生素 A 如维生素 A 和 β-胡萝卜素以及硒等微量元素的水平降低与肿瘤相关。令人困惑的是这些生化改变究竟是原因还是结果。目前清楚的是许多致癌物刺激静止细胞增殖，并且细胞在癌基因如 *ras*、*raf* 和 Bcl_2 等的影响下生长。这些过程被肿瘤抑制基因如 *Rb*、*p53* 或 *TGFβ* 等物质抑制。

另外一个细胞永生化的途径是避免凋亡。凋亡通路包括 *p53* 在内的至少十几个已知的调节分子。肿瘤细胞不是出现增殖基因的增加，就是出现抗凋亡信号的增加或肿瘤抑制基因的失活。

了解肿瘤发生过程和易感因子，易于判定哪组病人可能属于高危人群并从改变膳食习惯或者增加某种药物等干预治疗中受益。

遗传风险

具有某些遗传缺陷的病人更易患肿瘤——他们或者过表达癌基因如 K-*ras* 或者某个肿瘤抑制基因如 *p53* 或 *Rb* 发生了突变。结直肠癌的病因学显示 K-*ras* 是首先发生的 6 个或更多的遗传改变之一，它们在从正常粘膜经过腺瘤或息肉向癌恶性进展过程中不断的积累。*p53* 突变与最后关键的阶段有关。将野生型 *p53* 注入已发生若干遗传学改变的培养的人结直肠癌细胞，可以导致细胞逆转为良性表型。

环境风险

已知一些环境因子能导致癌前病变，例如经常咀嚼烟草可致白斑，后者可进一步发展为口腔癌。这是测试干预的理想情况，包括很多类维生素 A。食管组织的化生预示癌的发生，例如在中国等地方发现的高危人群为化学预防的对象。

吸烟和肺癌具有明确的因果关系，但是干预实验需要随机抽取大量的吸烟者双尾分析是武断的，因为 2 个这样的实验表明 β胡萝卜素增加了肺癌的发生率。

病毒被认为是如下肿瘤的病因：

- 肝细胞瘤（肝炎病毒）

- Burkitt 淋巴瘤
- 鼻咽癌 （EB病毒）
- 宫颈癌（HPV 16型）

这些病毒都有现成的疫苗，但是只有第一个经过长期实验显示有效。台湾和西非的研究表明使用肝炎病毒疫苗后，对预防肝炎发生具有显著的作用，肝细胞瘤的发生率也随之下降。

幽门螺旋杆菌与胃癌发生有关。早期使用抗生素清除幽门螺旋杆菌对预防胃癌的作用正在验证。这些例子也可归为化学预防。

紫外线与皮肤癌的关系已经确立，如恶性黑色素瘤在英国的增长（大约每年 10%）。早期干预是明显的方法。最近的一个类维生素 A 的随机实验表明它对鳞状细胞癌具有很强的预防作用，但是对基底细胞癌没有预防作用。

临床实验

对正常人的预防干预试验的规则显然不同于为肿瘤学家所熟知的经典的治疗试验。这些规则集中起来，这里以乳腺癌为例，在他莫昔芬治疗实验中，早期乳腺癌使用他莫昔芬作为佐剂后，对侧次发乳腺肿瘤的发生率低于安慰剂组。这结果导致我们产生这样的认识：他莫昔芬可能是预防试剂也可能是细胞毒性药物。因此随后进行了一系列试验，1998 年在美国实施了具有里程碑意义的乳腺癌预防试验 （breast cancer prevention trial，BCPT），表明在正常的高危险妇女（她们的乳腺具有良性病变或者具有乳腺癌家族史），他莫昔芬的使用能使乳腺肿瘤数量减半。然而两项进一步的实验中，在不同的病人人群中没有观察到被证实的效用。

对于他莫昔芬的验证非常重要，因为它突出了许多问题。首先，他莫昔芬给药的持续时间——那些乳腺癌的高危人群，例如 *BRCA1* 或 *BRCA2* 基因突变者，终生处于危险之中。的确 *BRCA1* 突变的携带者大约 80%发生乳腺癌和 50%发生卵巢癌。那么他莫昔芬从何时开始使用，又要使用多长时间呢？另外，副作用的发生率，因为副作用在肿瘤治疗试验中可能是可以忍受的，但是对于“非病人”的预防试验则是不能接受的。

经过 5 年后他莫昔芬作为乳腺癌治疗性药物的有效性已经得到公认，但是对子宫癌却不是如此。在 500 个使用他莫昔芬妇女中就有 1 个存在发生子宫癌的危险。一个化学预防药物同时也是

致癌剂这是一个两难的选择，所以在第二代他莫昔芬药物研制时，去除了能使子宫发生癌变的成分。

Ⅰ／Ⅱ期试验

化学预防制剂的早期试验的主要目的是明确那些已经在实验室的细胞系或动物模型中证明有效的化学预防制剂的耐受程度和副作用。预防制剂的早期试验与细胞毒性试剂相比，给药持续时间长得多，所以慢性与急性副作用同等重要。出示可能的原则的证明是重要的，因此如果某个药物的设计为影响靶细胞分化，那么试验的终点则会是组织学实验。如果终点为促进细胞凋亡，那么凋亡的测定则是重要的。

严重的副作用或者是致死性，或者是需要医师干预的问题，或者是长期的残疾。严重副作用会自动排除任何药物继续研制的可能。新药的剂量和给药持续时间是基本的终点，但是增大给药剂量不应达到产生毒性的水平。剂量的定义是药物达到了最佳的生物效应。

Ⅲ期试验评价的一个重要部分是依从性，并且在早期的临床试验中收集与之相关的测定也是重要的。显然它与毒性的出现密切相关，但也受到给药途径和难易程度的影响。目标人群通常是那些高危险人群，如那些治疗后的肿瘤病人，他们具有再次恶变的高危险度。

Ⅱ期试验用药经常会持续更长的时间，将更加强调依从性；可能用安慰剂对照随机化，也可能像Ⅰ期试验，进一步评价多剂量药物水平。持续时间可能为 1～5 年，样本大小可以是 100 到上万“病人”或者潜在病人。

再者中间终点的使用对于那些成本——效益研究特别的重要，尽管只有极少数良好的候选药物是针对有价值的生物标志物的。受试人群易于招募也是很重要的，因为“高危险性”对于医师来说是清楚的，但是对普通人则不是如此清楚。

这些参数对于计算Ⅲ期试验样本大小和统计学功效非常重要。

Ⅲ期试验

在化学预防药物的临床Ⅲ期随机试验中需要非常大的样本和长时间的投入。例如，关于类维生素对吸烟者影响的随机研究，需要募集上千的吸烟者随访长达 20 年来检测是否对肺癌发生率

或生存有影响。基于对时间和费用的考虑，每个新药都采用经典的Ⅱ期临床试验设计是不可能的，有2种解决方案正被尝试。一是关注高危个体，另一个是发现中间的生物标志物。存在遗传易感性或者先前治疗过或者带瘤生存，这样的个体便属于高危人群

Euroscan试验是考虑成本——效益的试验，它测试了与吸烟相关的已治愈的肿瘤，包括肺或头颈部肿瘤。测试的最初终结点是出现一个次发的吸烟相关的肿瘤，不论在呼吸道或消化道的哪个部位，它同原来的肿瘤基因型要不一样。检出的病人随机接受维生素A或者N-乙酰半胱氨酸的治疗

维生素A可以诱导分化和抑制恶性转化。它作用在癌变的促进阶段，由充足的证据表明它可以拮抗许多生长因子。它是一个免疫刺激剂，可能具有细胞毒性作用（transretinoic acid 已被证明对治疗急性粒性白血病有效）。在欧洲N-乙酰半胱氨酸广泛应用于治疗慢性气管炎，其作用方式与维生素A完全不同。它是强抗氧化剂，可增加细胞内谷胱甘肽。已在实验动物上显示了抗癌作用。

为了测试联合应用2种具有不同作用机理的化学预防制剂的优越性，Euroscan试验的第3个包括2种试剂，第4个两者都不包括这要求通过因子分析方法在试验结束时分析半数的病人回答2个问题。为了研究在此队列的15%中7年内看到次发的原位肿瘤，只需要2 500个随机样本。

总结

化学预防还处在初期阶段。随着遗传学和分子生物学的不断进展，新的方法正在被评价和新的替代终点和新的候选干预疗法正在迅速出现。这是肿瘤学中非常有前途和令人兴奋的一个分支。

癌症的化学预防

许多人类肿瘤都是可以预防的，因为在人类生存环境已经查明这些肿瘤的起因。Wattenberg首次建议经常食用水果和蔬菜中的某些成分可以保护机体免得肿瘤。他创造了“肿瘤化学预防”一词，定义为：“使用特殊的膳食、天然的或合成的化学物质，逆转、抑制和预防癌变进展成为具有侵袭性的肿瘤”。

减少对环境中致癌物质的暴露（Ⅰ级预防）是肿瘤预防的有效方法。但是，许多启动肿瘤发生的环境因子还有待于鉴定，而且一旦被鉴定出来，要避免这些因子可能要迫使人们改变生活方式，而这非常困难。

流行病学资料提示，通过化学干预，肿瘤是可以预防的，主要根据：

- 肿瘤发生率和死亡率的时间趋势
- 地理差异和人口迁移的影响
- 特殊病因的鉴定
- 对大多数肿瘤来说缺乏遗传承递的简单模式

化学预防试剂和它们作用的分子靶点

上皮癌变是经过多个明确的步骤使分子和细胞发生改变，最后成为侵袭性肿瘤。这个过程可以分成下面 3个不同的时期：

- 激发阶段（快速短暂，包括致癌物对 DNA 的直接损害；得到的突变是不可逆转的）
- 促进阶段（在激发阶段后，通常是可逆的，包括化学制剂作为有丝分裂原，诱导被激发细胞克隆的扩增）
- 进展阶段（由促进阶段进展而来，促进剂导致细胞进一步增殖，细胞受到破坏）。

在肿瘤进展过程中，细胞基因型和表型的改变逐渐呈现出来。促进和进展阶段都很长。根据化学预防制剂作用在癌变过程的时期，可被分成肿瘤“阻断”剂（通过干扰激发阶段来对抗肿瘤）和肿瘤“抑制”剂（阻止促进和进展阶段）。合成的 dithiolethione化合物、奥替普拉、有机硒化合物和硒代甲硫氨酸都属于阻断剂。13-cis retinoic acid——类维生素 A家族（与维生素 A 相关的天然或合成的化合物）的成员，属于肿瘤抑制剂。

阻断剂如奥替普拉等，阻止致癌物对代谢的活化，或者阻止致癌物与 DNA 的结合，可能在减少激发阶段的突变累积上起重要作用。激发阶段可以发生在生命的早期，这使得只基于激发阶段在临床进行化学预防的策略显得力不从心。抑制激发细胞发展成为恶性肿瘤可能是人类肿瘤化学预防的选择。

在发展成具有侵袭性和转移能力之前，细胞和组织分化的改变呈现癌前病变的特征。分化（异型增生）提供了一个明确的药物干预的靶点。因为在某些情况下可以使用激素样无毒试剂来逆转异常分化。另外 2 个控制癌前病变的方法是用无毒试剂抑制细

胞复制，阻止其扩增或者诱导细胞凋亡，但是可能会经历使细胞生存期延长的致癌突变。

尽管在过去，肿瘤化学预防制剂是偶然发现或根据经验所得。近来在癌变分子生物学上的进展提示可能通过更加程式化的一套方法开发新的、更好的试剂。结肠癌就是一个很好的例子——最近发现编码可诱导使花生四烯酸生成前列腺素的酶环氧酶（cyclo-oxygenase，COX2）的基因的过表达，是结肠癌变过程中早期的中心事件，为新药开发提供了重要靶点。近来，新的特异性 COX2 抑制剂——celeoxib，被美国 FDA 批准，用于家族性腺瘤息肉病病人以减少息肉数量。

肿瘤抑制剂如类维生素 A、三羟（基）异黄酮、大豆中的异黄酮和姜黄色素（给予咖哩特征性颜色的色素）能通过复杂的方式影响与癌变可能相关的几个细胞生化和生理参数。其中的某些试剂不仅可以抑制肿瘤形成，也含有肿瘤阻断的成分。

有关化学预防制剂的药物动力学方面的信息知之甚少，所以还不知道如何评价在摄入含这些成分的食物后，这些成分是否在体内达到引发生物化学反应所需要的浓度。

临床肿瘤化学预防

从毒理学角度，被试验的物质必须是无毒的，因为这些物质可能要在健康个体长期使用。食品作为肿瘤抑制物质的来源，是颇具吸引力的。因为其长期暴露的效果是有很多证明的。

目前，已经报道了 60多种潜在的化学预防制剂的随机试验。只有几个试验是明确的临床试验。具有明显阳性结果的第一个化学预防试验是维生素 A 试验，显示它对皮肤鳞状细胞癌具有预防作用。他莫昔芬已被美国批准在高危女性中使用，以减低乳腺癌的发生危险。

2个 β-胡萝卜素的决定性试验都是阴性结果。在这些试验中，50 000个体进行了肺癌发生率的研究。这些试验的结果宣称：在吸烟的高危组和／或那些职业暴露于石棉的工人身上，β-胡萝卜素增高了而不是减低了肺癌发生的风险。这 2个试验的亚组分析表明，对于那些持续每天吸烟超过 20 支的和最高四分位数的酒精摄取者肺癌风险最高。可以想象 β-胡萝卜素只对那些激发刺激已经去掉后的个体具有抑制肿瘤发生的作用，而对于那些持续接受这些刺激的人却不然。

这些结果强调了在进行大规模的临床评估之前，充分理解化

学预防制剂如何发挥作用以及在什么情况下它们是有益的，什么情况下反而是有害的重要性。

几个试验是“经典”的阴性实验——被研究的试剂包括 β-胡萝卜素、13-cis retinoic acid、硒、维生素 A 和 α-维生素 E，它们并不能够阻止多种癌变。对其中一些试验的人群亚组分析得到了令人困惑的阳性或阴性结果。例如，补充硒这种营养添加剂能减低所有前列腺、肺和结直肠肿瘤的死亡率和发生率，而且最近有报道 α-维生素 E 能对前列腺癌起保护作用。

无论何时，只要可能，在特殊上皮靶点进行的试剂临床效用评价——肿瘤的“Ⅱ级预防”应该在“Ⅰ级预防”之前进行。这些研究的目的是逆转癌前病变或使之静止，或者阻止已经治愈原发肿瘤的病人次发肿瘤的生成。Ⅱ级预防试验比规模巨大和耗时长的Ⅰ级预防更加注重成本——效益。病人承受高水平致癌刺激，在合适的时间框架和小数量病人上能够测量到有意义的终结点。此类试验为类维生素 A 可预防癌前病变和头颈部、肺、皮肤和肝次发恶变，以及非甾体类抗感染药舒林酸可防止家族性腺瘤样息肉的进展提供了重要线索

总 结

为了预防疾病或延缓疾病的进程，临床和实验室正在大量迅速的开展肿瘤化学预防研究。临床Ⅲ期试验包括目前他莫昔芬的研究。但是与此同样重要的是作用机理的研究和特异性癌变生物标志物的鉴定，前者可以提供更好的设计和测试化学预防制剂的方法，后者可作为终点标志物。

表 12.1　肿瘤抑制的机理和肿瘤化学预防制剂举例

清除氧自由基	多酚（姜黄色素和三羟（基）异黄酮）、硒和维生素 E
抑制花生四烯酸代谢	N-乙酰半胱氨酸、NSAIDs（舒林酸和阿司匹林）、多酚和他莫昔芬
调节信号传导	NSAIDs、类维生素 A、他莫昔芬、三羟（基）异黄酮和姜黄色素
调节激素／生长因子的活性	NSAIDs、类维生素 A、姜黄色素和他莫昔芬

续表

抑制癌基因活性	三羟（基）异黄酮、NSAIDs和单萜（D-柠檬烯和perillyl alcohol）
抑制多胺代谢	2-二氟甲基鸟氨酸、类维生素A和他莫昔芬
诱导终末分化	钙、类维生素A和维生素D_3
诱导凋亡	三羟（基）异黄酮、姜黄色素、类维生素A和他莫昔芬

NASIDs＝非甾体类抗感染药

癌症的筛查

引言

随机筛查试验为早期诊断能够增加肿瘤治愈的机会提供了强有力的证据，但是也有证据表明诊断后的生存率取决于症状的持续时间。这导致公众劝说那些早期出现可疑症状者寻求帮助，但是尚无证据表明这种策略对生存率的提高有益。

筛查是指对那些不典型症状的个体进行检测，目的是检测某个想要检测的疾病。为了在人群中高效地开展筛查，这里有一些对检测的疾病、筛查试验和筛查程序标准必须遵循。

疾病

- 熟知被筛查疾病的自然病史
- 疾病有可辨识的“早期”阶段
- 该疾病的早期治疗确实比在晚期更加有效
- 为保证筛查进行，靶人群中该疾病要常见

试验

- 灵敏性和特异性
- 可接受
- 安全
- 便宜

程序

- 要有充足的设施以保证能够做出阳性诊断
- 对于筛查到的疾病有高质量的治疗
- 如果疾病处于潜伏阶段筛查应定期重复
- 收益要高于生理上和心理上带来的伤害
- 用收益证明财政支出是正确的

该疾病的早期治疗确实比在晚期更加有效这一点是非常关键的。评价一个筛查程序，不能将通过筛查检测到的疾病的结果和已出现症状的疾病的结果进行比较，因为存在 3个对筛查检测到的疾病有利的偏倚：

- 领先时间偏倚　如果早期诊断在疾病诊断之前，那么从诊断到死亡这个期间会延长，不管是否通过治疗改变疾病的自然进程筛查只有在它能上调生存曲线的情况下有价值
- 长度偏倚　快速生长的肿瘤经常在筛查之前就已经出现症状，与之相比，缓慢生长的肿瘤更容易被检测出来。因此，筛查检测到的肿瘤可能低恶性和得到相对好的预后
- 选择偏倚　接受筛查的人群很可能健康意识较强，不管疾病如何进展，与那些拒绝和忽视筛查的人相比，他们可能生存得更长

与具有症状的肿瘤相比，上述 3 个偏倚使筛查检测到的肿瘤呈现出较好的诊断结果。对于筛查带来的真实效果的估量，将这3个偏倚纳入进行考虑是必要的。为了避免偏倚，随机的进行筛查，做特殊疾病的死亡率的对照试验：在那些提供筛查的群体（包括那些在筛查前或筛查中就具备症状或者那些拒绝筛查者）与一个没有提供筛查的群体之间进行比较。在乳腺癌和结直肠癌中已经做过这样的试验。

筛查

被筛查的靶人群是重要的，它能避免大量的无效结果。在对常见肿瘤的筛查中，由于其发病率与年龄高度相关，所以应该选择此肿瘤比较常见的年龄段和选择适合进行充分治疗的年龄段。

但是还存在其他高危组，在这一点上家族史是重要的，特别是现在能从血样中检测到特殊的基因突变并用这些突变筛查近亲。这方面的例子是家族性腺瘤样息肉病中 *APC* 基因、遗传性非息肉结直肠肿瘤中的 DNA 错配修复基因和家族性乳腺癌和卵

巢癌中 *BRCA1* 和 *BRCA2*基因。

筛查必须做到可接受和安全，这样才能被受试的靶人群所采纳。它也必须灵敏和特异。灵敏度是指被检测出的有病的个体占人群中实际的有病的比例，特异性是指没有疾病的个体被检测为阴性结果的比例。所以理想的筛查试验是可被所有人接受、没有相关的发病率和死亡率和具有 100%的灵敏度和特异度——但是无法达到这种理想的情况，任何筛查试验只能对这些因素进行折中，以求最好的效果。

筛查程序

筛查程序建立后，充足的诊断设施是很重要的——这通常需要额外的启动资金。高质量的诊断，以避免病人的不满意和因漏诊和误诊提起诉讼也是非常必要的。同样的对疾病的早期治疗也应该与最小的发病率和死亡率相关联。

同时需要牢记的是筛查能导致心理上的伤害，伴随而来的是由检查和治疗带来的生理上的疾病，这需要一部分筛查费用。必须做到利大于弊，社会应对这些财政支出是否能够带来相应的健康收益进行评定。

乳腺和结直肠癌的随机试验已经完成，结果显示 2 项筛查都降低了疾病的死亡率。在前者筛查试验中研究的是乳腺 X 线片，筛查的有效性不仅高度取决于 X 线片的质量也在于报告的质量。结直肠癌筛查中调查的是粪便潜血试验，阳性者随后进行结肠镜检。在这里第二步检查（如结肠镜检查）是质控的关键。

在英国，乳腺筛查如今已经在所有 50～65 岁的女性中开展，但是对于是否提供结直肠癌的检查还在争论之中。通过宫颈细胞学对宫颈癌进行筛查的方法已经建立，但是还没有进行随机试验。

推荐阅读

Benner, S.E., Lippman, S.M., Hong, W.K. (1994) Chemoprevention of second primary tumours: a model for intervention trials. *European Journal of Cancer* 30A, No 6, 727–9.

Goodman, G.E. (1992) The clinical evaluation of cancer chemoprevention agents: defining and contrasting phase I, II and III objectives. *Cancer Research (Suppl.)* 52, 2752–7.

Kelloff, G.J., Boone, C.W., Steele, Y.E., Crowell, J.A., Lubet, R., and Sigman,

Ca.C. (1994) Progress in cancer chemoprevention: perspectives on agent selection and short-term clinical intervention trials. *Cancer Research (Suppl.)* **54**, 2015–24.

Lippman, S.M., Benner, S.E., and Ki Hong, W. (1994) Cancer chemoprevention *Journal of Clinical Oncology* **12, No 4** 851–73.

Lippman, S.M., Lee, J.J. and Sabichi, A.L. (1998) Cancer chemoprevention: progress and promise. *Journal of the National Cancer Institute* **90, No 20,** 1514–28.

Meyskens Jr. F.L. (1992) Biomarker intermediate endpoints and cancer prevention. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* **No 13,** 177–81.

Nixon, D.W. (1994) Special aspect of cancer prevention trials. *Cancer (Suppl.)* $474, No 9, 2683–6.

Sporn, M.B. (1993) Chemoprevention of cancer. *The Lancet* **342,** 1211–12.

Stewart, B.W., McGregor, D., and Kleihues, P. (1996) *Principles of chemoprevention. IARC Scientific Publication No 139.*

（向生焱译　沈　靖　寿成超校）

第 13 章　临床试验

癌症研究的方法　177
生活质量　179

癌症研究的方法

引言

临床试验可分为以下几个阶段：

- Ⅰ期临床试验
- Ⅱ期临床试验
- Ⅲ期临床试验

另外，部分Ⅲ期临床试验有时也被称作Ⅳ期试验，或上市后研究。

任何临床试验必须在具备详尽的研究方案之后才可以开始，方案内容包括：

- 研究目的
- 病人的入选条件
- 筛选及随访研究
- 治疗方案
- 毒性与活性的判定标准

另外，应具备详细的知情同意书。

所有上述标准在协调优良临床试验规范国际会议（international conference for harmonization for good clinical practice，ICH-GCP）指引中均有详述。

Ⅰ期试验

Ⅰ期试验是人体毒理学试验。终末点为安全性，通常需要

15～30 个病例，主要是为进一步研究提供一个可行剂量。该期试验开始于一个预期对人体安全的剂量，它根据动物毒理学试验推测而来，通常是用啮齿类动物试验，尽管也使用过其他种属。

如果种属间没有敏感性的差别，人体试验的初始剂量通常为鼠 LD_{10}（试验动物的 10%致死剂量）的 10%，一旦此剂量被证明是安全的，即可以加量。剂量的增加通常处于不同试验组之间，偶尔也会在单个个体之间。增量的方法有：

- 根据 Fibonnaci 法（每次在上一次的基础上增加一定的百分比，但比例逐次降低。如顺次增加前次剂量的 100%、66%、50%、33%和 25%）
- 根据药代动力学（药代动力学指导下的剂量增加即 PGDE），采用持续重新评估的方法，将统计学、临床经验及预期的副反应结合在一起研究
- 上述方法的改良

Ⅰ期试验的目的是发现那些限制剂量进一步增加的副反应（即剂量限制性毒性反应），并且确定下一期研究的药物剂量或新的给药方法（最大耐受剂量 MTD）。绝大多数时候，最大耐受剂量为略低于能诱发剂量限制性毒性反应的剂量水平。

这个方法基于一种假设，即药物剂量与疗效呈线形关系。对于生物制剂的研究而言，最大耐受剂量可能不同于最佳剂量，因为其效能曲线为钟型。

Ⅱ期试验

Ⅱ期试验以新药／方法的抗肿瘤活性作为观察终点。此期可应用各种不同的统计学设计，平均包含 14～60 名患者。在新药试验中，应避免将患者暴露于可能失活的药物。因为此期试验的设计目的在于排除药物在某定量水平的活性，而不是确定它的活性。

随着使肿瘤进入休眠而不是细胞杀伤的药物的出现，将疾病进展时间作为观察终点变得非常重要，即治疗开始到证实病变进展的时间。此外，Ⅱ期试验还可提供与累计剂量相关的副反应的信息。

Ⅲ期试验

Ⅲ期试验以疾病进展时间或生存时间作为观察终点。此期试验通常与标准治疗方案（在一些情况下也可能是“最佳支持治

疗”）进行随机化对照。进行随机化对照的目的是为了避免偏倚。Ⅲ期试验通常包括50甚至上千的病例数，毒性反应不作为此期试验的主要观察终点。

研究监督

证据表明，持续增加的研究时间妨碍了数据的质量，研究人员工作热情的衰减会歪曲了报告结果。因此治疗方案对下述内容做出适合规定是重要的：

- 疾病的可测量性（如最小可测病灶）
- 用于报告毒性反应的标准［如WHO或NCI的常见毒性标准（common toxicity criteria，CTC）分级系统］以及监测关于抗瘤性与副反应的数据的标准

为了改进由临床试验得到的数据的质量，系统治疗一览表被证明是有效的工具。

生活质量

引言

大多数癌症的治疗带来我们不需要的毒性反应，而此类反应往往影响患者的生活质量。对许多肿瘤而言，新的治疗方法的收益是相当有限的。因此，迄今为止鲜有新的治疗方法能够极大地提高常见肿瘤的治愈率，相反地，绝大多数新的治疗方法仅仅对总生存期有小幅度提高。

一旦新的癌症治疗方法开发出来，即应用随机对照临床试验评价其疗效。一个普遍存在的问题是，强度明显增大的治疗方案与毒性相对低的标准方案二者之间的对比。在这种前提下，如果新疗法的总生存期确有提高但幅度有限，那么该方法将被质疑：这有限的提高对于个体患者而言是否有价值？中位生存期的小幅度增加能否弥补给患者带来的额外不适甚至风险？

这里所说的“不适”是包含了治疗本身特点（如外科手术、放疗和化疗）的多因素复合体，与之相关的因素有：

- 治疗持续时间
- 住院治疗时间
- 门诊随访次数
- 近期及远期毒性

- 非临床的方面（可能未被重视）也就是指生活质量。正如治疗相关毒性应该被记录并用于不同治疗强度的比较一样，生活质量在随机对照临床试验中也必须作为比较项目之一

评估健康相关的生活质量

应用制定的各类由患者填写完成的问卷 EORTC 生活质量研究小组制定出一份核心问卷——EORCT QLQ-C30，其中加入了疾病特异性的模块。该核心问卷包含 30 个基本问题，以及，例如在肺癌相关模块 QLQ-LC13，还包含 13 个更深入的问题。将量表中的一些项目合并可简化对生活质量问卷得分的分析 QLQ-C30 有 5 项功能、3 个症状和 1 项全球健康状况分度。在全球健康状况分度或生活质量中得分高的患者通常被认为有更高的生活质量。

生活质量问卷调查的频率

- 生活质量基线应于签署知情同意后，进入随机化分组之前完成
- 不能过于频繁以避免增加患者负担
- 在积极治疗的期间应经常问卷
- 对不同的得分进行统计学分析

生活质量评估中存在的困难

- 患者临终前依从性下降
- 患者自我感觉健康时依从性也可能下降
- 患者委托人、亲属、护士和内科医生能否填写问卷

“缺失的”数据

问卷中缺失的回复可能是出于患者的疏忽，但问题的模棱两可或患者对某些特定话题的有意回避也可能导致回复的缺失。通常，对于研究者而言，收集治疗对患者精神性欲影响的相关信息很重要，但患者可能觉得有关性的话题难于启齿，或是无关紧要的。在这种情况下，诸如此类数据的丢失是需要报道的。总而言之，能够敏锐察觉到患者想保有隐私权愿望的试验人员更容易得到完整的数据。

临床试验

在设计临床试验时，确定所需的病人数量至关重要。我们要求该数量的样本在试验结束后能体现出预期的疗效的变化。当生存率作为试验的主要观察终点时，则应能体现出预期的中位生存期的改善，或实验组较之对照组危险度的下降。在临床试验中，当以生活质量为指标对比不同的治疗时，很难将实验组的预期优势（或劣势）进行量化。此外，由于生活质量是从许多不同角度进行测评，因此，预先决定其中哪个角度作为试验的观察终点指标就非常困难。而该指标恰是计算样本数量的必要条件。在实际应用中，生活质量数据极少被用作试验规模的主要决定性因素。

在临床试验中，报告生活质量的结果是一项艰巨的任务。它包括对依从性的描述，以完整且具临床意义的方式对数据进行纵向归纳，平衡所有可用的观察终点的权重，尤为重要的是，将生活质量的结论与其他治疗结论如生存期和治疗相关毒性等结合起来。

现已有将生活质量与生存期数据结合起来进行评估的尝试，如生活质量调整寿命年（quality-adjusted life years，QALY），即在将生存期汇总起来进行分析前，根据不同程度生活质量的时间调整生存期的时间。换言之，较之低生活质量的 1个月，高生活质量的 1个月将对 QALY有更多贡献。最终的 QALY就可以用于 2 种治疗方法的比较了，它同时包含了生存期的影响和生活质量的改变。但是，这种整合过程尚未被广泛接受——它的应用显然受到了贸然对不同水平的生活质量倚重或赋值的局限。

必须认识到的是，将生活质量测评加入到癌症的临床试验中，为试验增加了相当大的负担。由于它可能影响到基本的试验设计、协议内容和随访计划等，研究小组很快就感到压力重重。同时，它还可能影响患者的数目。执行该试验既增加了患者的负担，也为研究小组带来压力。它扩大了需要收集的数据的规模，并且反作用于整体数据的质量，结果必然地增加分析与报告的复杂性。上述种种提高了总成本的预算。

当考虑是否应将生活质量评估作为临床试验不可或缺的组成部分时，对上述各要素进行充分的权衡至关重要。总之，在癌症的临床试验中，上述困难无论如何都是确实存在的。

（杨　颖译　李　健　李　洁校）

第 14 章　姑息治疗原则

疼痛控制　*182*
其他症状控制　188
对癌症患者的支持　192
癌症患者的综合治疗方法　*196*
推荐阅读　*199*

疼痛控制

引言

根据 WHO 的指南，大约有 80%～90%的癌性疼痛可以通过相对简单的口服止痛药物和辅助用药得到缓解。WHO 的指南应该应用于多学科联合控制疼痛。很多患者不能接受疼痛缓解的同时药物带来的副作用，因此，多种方式治疗癌痛是必要的。

疼痛控制不良会导致一些其他问题，如疲乏、食欲下降、抑郁、焦虑、便秘和恶心，甚至绝望。对那些要求细胞毒性药物治疗和门诊的疼痛患者，治疗更加困难。癌症患者应首先控制疼痛，不管患者正在接受治愈性治疗还是姑息治疗。

疼痛控制不良最常见的原因有：

- 对患者的评估不够，导致误诊患者的疼痛原因和类型，而不能发现患者降低痛阈的全身痛苦
- 缺乏用止痛药的系统方法。“错误处方”更可能给患者带来无法接受的副作用
- 缺乏阿片类药物的知识和使用辅助药物和非 甾体抗感染药的依据
- 缺乏阿片类止痛药和辅助药物的用药知识，特别是对药物副作用的预防和治疗失败

准确的疼痛评估加合适的药物选择，如果疼痛的痛苦仍然超出了疼痛强度，这表明：

- 患者对阿片类药物的毒性易感（疼痛是阿片类药物的生理拮抗剂）
- 如果把心理疾病当成躯体疾病治疗，“疼痛”将不能得到很好处理
- 止痛药阶梯选择不当

WHO的三阶梯止痛原则

- 止痛药的强度（即阶梯药物）根据疼痛强度选择，而不是疾病阶段
- 辅助药物的选择根据疼痛原因和类型
- 阿片类药物通常与非阿片类药物联合使用

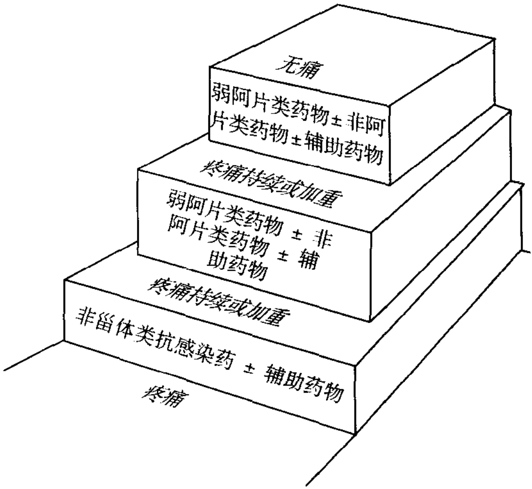


图 14.1 WHO止痛药阶梯原则

每一阶梯的代表药物：

- 第1阶梯：扑热息痛或非甾体类抗感染药
- 第2阶梯：可待因或右丙氧芬十扑热息痛或非甾体类抗炎药

- 第 3 阶梯：吗啡或二酯吗啡 + 扑热息痛或非甾体类抗炎药

阿片类药物应按一定时间间隔给药。应给予治疗剂量。应避免给予低于治疗剂量（<30mg）的可待因（例如 codydramol、cocodamol 和磺胺嘧啶）。

常用辅助药物的处方剂量和适应证见表 14.1。有证据表明三环类抗抑郁药和卡马西平对神经源性疼痛有效，但是前者副作用更小，应优先使用。

表 14.1　辅助止痛药（药物和主要适应证）

药物	剂量	适应证	副作用
非甾体类抗感染药，如布洛芬和扶他林	根据患者具体情况	骨转移、软组织浸润和肝区疼痛	胃不适、体液潴留、头痛、眩晕和肾功损害
类固醇激素，如地塞米松	4～16mg/d，口服、皮下或静脉	颅压升高、神经压迫、软组织浸润和肝区疼痛	如果与非甾体类抗感染药同用可引起胃不适、体液潴留、意识模糊和类库欣综合征表现
阿米替林	25mg 睡前服（起始剂量），根据患者的反应和耐受情况加量	神经源性疼痛——任何类型	镇静、眩晕、口干、便秘和尿潴留
卡马西平	200mg 睡前服（起始剂量），根据患者的反应和耐受情况加量	神经源性疼痛——任何类型	眩晕、便秘和皮疹

有利证据表明非甾体类抗炎药镇痛作用的有效性；然而，该药的应用要根据药物给患者带来的益处和弊端的比例决定。药物

副作用对以下患者更危险：

- 超过 60 岁
- 有消化道溃疡史
- 吸烟者
- 同时使用类固醇药物

目前还没有选择性 COX2 抑制剂优先使用的可行性依据。舒林酸对需要使用非甾体类抗炎药但有肾功能障碍的患者有益。

吗啡的有效应用

吗啡用于治疗中、重度疼痛的重点在于正确的处方、对患者的连续评估、患者的准确信息以及药物副作用的预防。

理想的治疗，开始用药给即释吗啡， 20～30 分钟起作用，60 分钟血药浓度达到峰值，镇痛作用将持续 4 小时，这个信息应告之患者。

吗啡缓解疼痛可以是完全、部分缓解或不能缓解。需要提前考虑疼痛类型，特别是神经源性疼痛对阿片类药物不反应。临床实践和临床试验告诉我们疼痛对阿片类药物的反应是持续的，但是不能预测哪种疼痛对阿片类药物有反应。事实上，神经源性疼痛通常需要大剂量阿片类药物控制，但是增加剂量又受到限制，因为患者难以接受大剂量药物伴随的副作用，特别是镇静作用。

显然，如果阿片类药物的副作用不能预防或减到最低，特别是镇静，那么增加剂量疼痛也不能得到有效控制。回顾所有的药物特别是有镇静副作用的，能够成功加量的只有阿片类药物。阿片类药物毒性症状应作为患者常规观察的一部分内容，这样将能够预防更多的痛苦，也避免了入院进行头部影像学检查和血液检查造成的资源浪费。阿片类药物的毒性是系列表现，包括色彩鲜艳的梦、视野周围有阴影、噩梦、幻觉、兴奋易激惹和意识模糊。这些特征可以伴随肌阵挛，甚至全身发作。

阿片类药物的毒性可以通过减低阿片类药物的用量、再次准确评估疼痛症状、心理因素和生化因素来控制。氟哌啶醇（1.5mg 口服／皮下，必要时重复给）在急性情况下可以用来控制患者的感知觉改变。水化也是可行的，因为阿片类药物的毒性反应，患者通常可表现出口干。

表 14.2　预防阿片类药物毒性反应

副作用	处　　理
便秘	常规 codanthramer 或 codanthrusate（通便药）
口干	多次抿凉水，常规漱口
恶心／呕吐	氟哌啶醇 1.5～3mg 睡前服，或甲氧氯普胺 10mg q8h
镇静	解释很重要，2～3 天自行消失，尽量避免同时使用其他镇静药物

表 14.3　难治性疼痛的控制

骨痛	姑息性放疗，非甾体类抗感染药加阿片类药物加量控制疼痛，考虑使用双磷酸盐药物
神经源性疼痛	根据止痛阶梯原则加量，加辅助药物（阿米替林、卡马西平或皮质类固醇）；考虑神经阻滞
直肠／阴道／膀胱痛	应用标准三阶梯止痛原则（＋硝苯地平阿米替林、皮质类固醇），考虑神经阻滞，局部麻醉，皮质类固醇灌肠
压疮痛	非甾体类抗感染药

疼痛通常用小剂量的阿片类药物就可以控制。有时候，辅助用药是必要的。如果患者把阿片类药物当作抗抑郁药物使用，那么，就必须采取其他的抗抑郁措施。

偶尔，阿片类药物会导致肾功能损害。肾功能衰竭的情况下，阿片类药物的减量应同时减少用药频率。阿片类药物蓄积会加重之前的肝功能损害，美沙酮用于有肝功能损害的患者比吗啡更安全。

NMDA 拮抗剂

N-甲基-D-天（门）冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）拮抗剂对一些疼痛有效，特别是神经源性疼痛和难治性炎性疼痛。遗憾的是，目前没有方便使用的剂型。然而，皮下或静脉注射的氯胺酮在姑息治疗机构或疼痛治疗小组的指导下可以考虑使

用。

阿片类药物的选择

有二线阿片类药物治疗中、重度疼痛。从一种阿片类药物向另一种转换的好处是为了在镇痛和避免药物副作用之间找到更好的平衡。目前没有对照试验显示一种阿片类药物的优点优于另外一种，然而，建议如下：

- 芬太尼透皮贴剂——与吗啡比较很少有便秘发生。适用于相对稳定的疼痛的治疗，通常不适用于难以控制的疼痛。达到血药浓度峰值的时间是 12小时（有些患者需要 48小时），除去贴剂后药物的终末半衰期是 24小时。操作者可参照剂量转换表调整用药
- 氢吗啡酮——如果患者用吗啡有认知损害或幻觉时，使用该药有效。因为没有已知的活性代谢产物蓄积，因此该药可能对肾损害有益。现有即释制剂和控释制剂。氢吗啡酮的作用强度是吗啡的 7倍
- 羟考酮——与氢吗啡酮的优点相似。与吗啡的镇痛强度大致等效（2∶3）现有即释制剂和控释制剂
- 非那唑辛——如果使用吗啡的患者烦躁不安，可以用该药。剂量要计算准确（5mg 药片等效于 20mg 吗啡）
- 美沙酮——可以代替吗啡。然而，对非专业人员，加量有困难，等效剂量是可变的；美沙酮的镇痛强度可达到吗啡的 10倍

当从一种吗啡向另一种吗啡转换的时候，因为 2种药物效力的发挥受很多复杂变量的影响，所以等效剂量通常不好预测。等效剂量应遵照指南，并在转换之后连续评估进行调整。

突发痛

骨痛事实上对阿片类药物有反应，但是活动后的骨痛单独用阿片类药物就很难控制。疼痛是阿片类药物副作用的生理拮抗剂，药物加量可能会导致患者在休息时出现难以接受的镇静作用，因此，间歇痛允许少量增加药物剂量。非甾体类抗炎药和放疗通常是必要的辅助治疗。可以在活动前 20～30 分钟给一次即释吗啡。应尽早考虑外科手段，如脊椎固定或麻醉阻滞技术。

双磷酸盐

双磷酸盐可用于治疗继发于乳腺癌和多发骨髓瘤的骨痛；静脉注射氨羟二磷酸二钠，剂量 60～90mg，每周 2～4 次评价双磷酸盐对其他癌症的治疗作用如前列腺癌还在探索阶段。静脉注射双磷酸盐对一些急性疼痛有效，但是尚没有方法预测对哪一种疼痛会有效

麻醉技术

少数患者，经过仔细的药物治疗，联合或不联合姑息性放疗或化疗或内分泌治疗，疼痛仍然不能得到满意的控制或剂量仅限于可耐受的副作用对于这些病例，可以考虑麻醉技术。麻醉技术也可以用于急性情况，如病理性骨折等待内固定期间。

以下情况考虑早期使用麻醉技术：

- 对阿片类药物有反应的疼痛，但是药物的副作用不能耐受，导致药物治疗失败。这种情况可能会受益于脊椎内给阿片类药物
- 胰腺疼痛——腹腔丛麻醉阻滞
- 神经浸润——臂神经丛阻滞或硬膜外局部麻醉／或腰骶神经痛可用硬膜外给皮质类固醇

非药物方法

这些方法可与药物治疗相结合，包括：

- 意想
- 锻炼
- 放松
- 经皮神经电刺激（ranscutaneous electric nerve stimulation，TENS）
- 针灸

其他症状控制

引言

症状控制需要准确的评估和采集病史，以提供个体化治疗和综合治疗措施。好的症状控制可以提高生活质量并获得患者的信

任。姑息治疗的目标就是在疾病过程中全面积极地控制症状，并与抗肿瘤治疗相结合。

恶心和呕吐

晚期癌症患者恶心的发生率 40%～70%，有效控制该症状依赖于明确恶心和呕吐发生的原因和机制。

- 颅压高
- 急性腹部病理改变
- 便秘
- 肾功能衰竭
- 高钙血症
- 药物

一线止吐药根据恶心最有可能的原因选择，并选择合适的给药途径。如果因为呕吐不能口服，可以选择其他给药途径，包括舌下和直肠，也可以静脉、皮下和肌肉注射给药。如果症状持续超过 24 小时，应考虑给二线药物或联合其他治疗方法。

呼吸困难

引起呼吸困难的原因通常有多种因素。必须要纠正单纯的可逆转的原因(胸膜或心包积液、贫血、体液过多和哮喘)。多学科协作是有帮助的,可以考虑非药物措施,如呼吸训练、放松疗法、按摩和其他辅助治疗。还应该帮助患者调整生活方式和期望。

以下治疗可单独或联合使用：

- 对粘性分泌物可用喷雾盐
- 吗啡可缓解呼吸困难——目前证据不支持喷雾吗啡的使用
- 苯二氮䓬类——通过抗焦虑和镇静作用来缓解呼吸困难，可能的话，可使用肌肉放松的方法。还没有发现患者有担心用这类药物发生呼吸抑制的顾虑
- 氧疗可根据个人基础情况考虑使用。一项试验给患者持续或间断氧疗，同时让患者主观评估感受，结果显示氧疗是有益的

便秘

了解便秘是为了预防这个普遍存在的问题。便秘可以导致恶心、急腹痛、溢出腹泻、尿潴留或急性意识模糊状态。恶性肿瘤患者便秘的常见原因有：

表 14.4 止吐药的选择

恶心／呕吐的原因	止吐药	剂量	药物分类
胃潴留	甲氧氯普胺	20～30mg qid	胃动力药
胃激惹	甲氧氯普胺，奥丹西隆，格雷西隆	20～30mg qid，8mg bid，1mg bid	促动力和多巴胺拮抗剂，$5HT_3$ 拮抗剂
肠梗阻	赛克利嗪，氟哌啶醇，地塞米松	50mg tid，2～5mg bid，2～4mg bid	抗组胺和抗胆碱能药，多巴胺拮抗剂，皮质类固醇
化学因素（化疗，放疗）	氟哌啶醇，奥丹西隆，格雷西隆，地塞米松	2～5mg bid，8mg bid，1mg bid 2～4mg bid	多巴胺拮抗剂，$5HT_3$ 拮抗剂，皮质类固醇

- 药物（特别是止痛药）
- 制动
- 脱水
- 高钙血症
- 脊髓压迫
- 骨盆或腹部肿瘤

如果条件允许，应鼓励患者多饮水，多食用粗纤维食物，多活动。如果医嘱开出麻醉性止痛药口服，应常规开出缓泻剂（通常是润肠剂和肠动力药)。

药物治疗是直接手段。如果大便干硬，可用润肠缓泻剂如多库酯钠；如果大便不易排出，则用刺激性泻药（如番泻叶）；对于 2 种情况均存在则联合用药（如 codanthramer/codanthrusate)，乳果糖通便强度较大。直肠检查可确定是否有粪便嵌塞，如果有可使用栓剂、灌肠或手指协助排出。

淋巴水肿

淋巴引流失败通常由于肿瘤浸润淋巴管和／或手术、放疗或

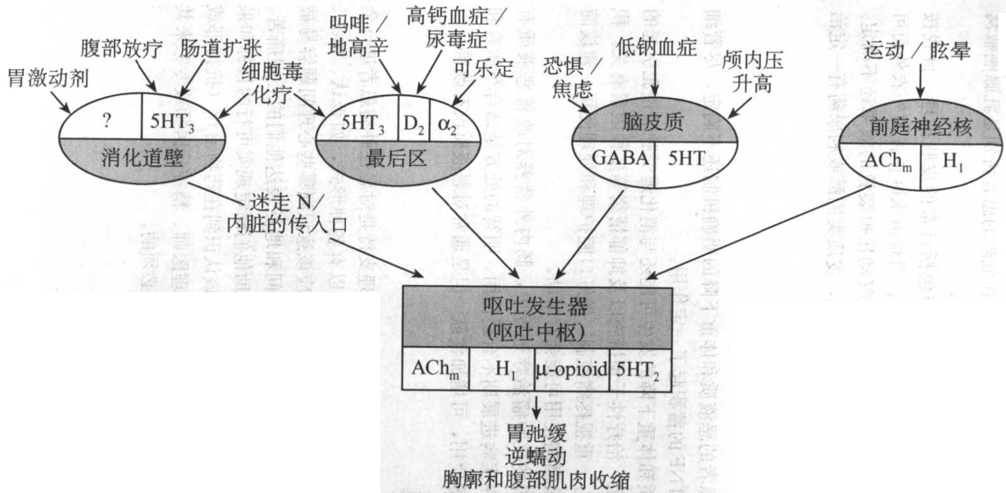


图 14.2　控制呕吐的神经学机制

中枢控制呕吐机制示意图。受体名称的缩写：ACH_m= 毒蕈碱的胆碱能药；α_2=α- 肾上腺素 2 型；D_2= 多巴胺 2 型；GABA=γ- 氨基丁酸；5HT，$5HT_2$，$5HT_3$=5- 羟色胺未确定型，2 型，3 型；H_1= 组胺 1 型

两种因素同时导致淋巴管受压。如果肢端肿胀和水肿，排除静脉栓塞的原因很重要。对于淋巴水肿，预防是最好的措施，可以按摩和锻炼，避免强有力的治疗，在危险的患者特别是乳腺癌腋窝淋巴结清扫术后应避免皮下注射。

确定的淋巴水肿的治疗措施包括日常的皮肤护理、自我按摩、锻炼和适当的弹力外衣压迫。对难治水肿在弹力外衣外面可以给加压绷带。机械装置如间歇气动压迫装置的效果还不确定选择一些患者进行临床试验发现，皮质类固醇或利尿药有一定治疗作用。

厌食／恶液质

癌症患者的恶液质和体重下降的明确机制还不确定，尽管细胞毒素如 TNF 的蓄积起了一定作用。

恶液质和体重下降的发生可能还与消化道受肿瘤侵犯引起的机械性梗阻、治疗性干预措施以及抑郁情绪等多种因素有关。积极控制恶心、重视疼痛控制、做好口腔护理和处理便秘。建议简单饮食以及酒精使用可能会有帮助。

在积极的抗肿瘤治疗过程中，肠内外营养对改善恶液质有益，但是在疾病进展期不合适使用。明智的处方是结合孕激素和皮质类固醇使用，可增加食欲，但是通常对恶液质没有改善。

心理问题

对心理问题的评估及提供心理支持是对恶性肿瘤患者进行全面照顾的一部分。患者的表现可以有各种形式，如否认、愤怒、焦虑或抑郁。所有的医护人员都应该意识到哪些心理问题容易被忽略，所有的患者都应该给予时间和地点表达他们的心理痛苦。应该让患者参与他们的治疗，帮助他们制定现实可行的目标和采取积极的应对方式。医护人员应该认识到在药物治疗（抗抑郁或抗焦虑药）的同时，还应该请心理医师、精神病医师或专家来共同处理，姑息治疗小组的工作是必须的。

对癌症患者的支持

引 言

对于癌症患者，诊断的打击、长期的病程、毒性反应很大的

治疗、疾病可能恶化、可能复发、可能进展到不能治疗、残疾或终末期，这些压力会给患者带来情绪和心理上的反应。这些反应包括：

- 害怕
- 焦虑
- 迷惑
- 失落
- 疏远
- 难过／抑郁

癌症不但影响患者个人，还对他们的家庭、朋友、工作和经济产生影响。有 1/3 的癌症患者有明显的心理障碍。适宜的干预措施有助于缓解他们的痛苦。

在疾病的每个阶段，姑息治疗与有效的支持治疗是同义的。姑息治疗全面改善患者的痛苦症状，无论是在生理、心理、社会或精神上的，旨在使患者和家属获得最佳生活质量。对于终末期患者，支持患者积极地活到最后一刻，并在患者疾病期间和居丧期给予家属支持。

评估需要支持的患者

所有的患者受益于支持，以下几方面的评估可以帮助我们确认患者存在哪方面危险：

- 躯体残障的程度
- 患者的内在资源
- 过去的功能角色
- 社会支持——家庭（婚姻状况、生活方式、就近家庭成员的数量、他们的能力及提供支持的愿望）、朋友、社区／教会联系
- 药物滥用史

测量心理障碍和生活质量的工具有：

- 住院焦虑和抑郁量表（hospital anxiety and depression scale，HADS）
- 癌症治疗的功能评估（functional assessment of cancer therapy，FACT）
- 功能活动量表——癌症（functional living evaluation systems，FLIC）
- 癌症康复评价系统（cancer rehabilitation evaluation sys-

tems，CARES)
- 欧洲组织生活质量研究和治疗问卷（EORTC QLQ-C30）
- 个体生活质量评价计划（SEIQoL)——让患者来记录他们认为评价生活质量重要的内容，然后评分。

提供支持

我们为癌症患者提供支持。癌症患者告诉我们他们在疾病恶化中，在痛苦和绝望中需要寻找生活的含义和生存的希望。而我们的任务是找到平衡，在整个治疗过程中帮助患者获得希望，减轻恐惧。

沟通

有效沟通是好的支持治疗的基础。患者应该能够参与关于他们的治疗和照顾的决策，使他们保持对生活的控制感，医生可能出于法律或伦理因素，不惜代价地为患者提供失败或延长生命（或延长濒死痛苦）的治疗。有能力的患者有权拒绝延长生命或生命支持的治疗。关于这种决策的潜在矛盾可以通过有效的沟通来避免。患者需要医护人员诚实、有同情心地传递信息。

沟通不当和突然告之坏消息，患者和家属会感到压力和不满。好的沟通建立信任，减轻不确定感，允许患者和家属做合适的调整（行动和情绪上），从而减少心理障碍。告诉坏消息不是单一和孤立的事件，这一过程是持续和反复的，涉及告诉诊断，告诉患者和家属可能发生的变化，可能的话，还要告诉他们准备面对死亡。

告诉坏消息——十步策略

这个十步策略作为基本框架，可适用于个别情况。记住，患者有权利但是没有义务去听取坏消息。

1. 准备（知道事实，安排见面，了解患者希望谁在场）
2. 确定患者已经知道了什么（医生和家属通常低估患者的知识水平）
3. 确定患者是否想知道更多的信息
4. 允许否认（否认是一种防御和应对方式）。允许患者控制接受信息的量
5. 给患者提醒（给患者时间考虑自己的反应，是否他们感到能够再问更多的信息）

6. 解释（如果有要求——简单清楚；避免粗略的陈述；避免专业术语；核实理解程度；尽量乐观）

7. 倾听患者的顾虑（避免提前确定患者的顾虑或过多解释）

8. 鼓励患者宣泄感情（是关键阶段，传递移情）

9. 总结并做计划（减轻迷惑和不确定感；树立希望）

10. 帮助患者接受（传递坏消息是个持续的过程）

正式的心理咨询和心理治疗

一些患者需要更多的正规支持——熟练的咨询师、社会工作者和医院牧师。认知行为和简短心理干预对焦虑和抑郁明显的患者有效，如辅助心理治疗。

精神病学干预

当心理干预措施无效时，精神活性药物可能有帮助。药物治疗对20%～25%有明显焦虑和抑郁症状的患者有效。

支持组织和信息机构

这可以帮助减轻与癌症有关的疏远和孤独感。患者在一个互相支持的环境里有利于交流经验、宣泄感情以及交流各种信息，包括癌症对生理、心理和社会等方面的影响以及治疗情况（如Bristol Cancer Help Centre、Cancer BACUP和 Cancerlink）。

在死亡方面的支持

通常患者恐惧实际死亡的方式而不是将死的事实。例如："死将是什么样子？"或"我害怕死亡前的痛苦"。患者需要确认在濒死阶段任何躯体痛苦都能得到缓解，死亡是平和的。灵的问题对个别患者很重要，可能的情况下可以举行宗教仪式。医生需要对患者的心理问题敏感（如失落、绝望和无价值感；疑问"为什么偏偏是我"），这些心理问题经常表现为难处理的痛苦的躯体症状(如疼痛)。

在最后几小时里，患者不能被单独留下，他会感到孤独和被抛弃。家属需要参与，包括孩子，他们应该被提前告之可能发生的变化，并鼓励他们表达担忧。对患者家属的照顾将减少过度悲伤的发生。如果家属不在身边，应该有医护人员在患者身边。

工作人员的压力

癌症患者对医护人员来说是有压力的。工作人员也需要支持（包括沟通技巧的培训，直接支持手段如咨询和放松治疗等方法的培训。）

癌症患者的综合治疗方法

综合治疗模式是根据患者的健康和疾病过程中对患者的心、身和灵三方面照顾的偏重来分类的。针对患者也针对他们的照顾者。在癌症治疗中，这种方法可以在 3 种场所实施：

- 在医院、临终关怀院或社区，通过志愿者、健康访视人员、社会工作者或教堂来对患者进行心理社会照顾
- 姑息治疗机构，在那里，用于控制症状、提高舒适程度及支持的辅助治疗手段较多，特别是由护士操作的
- 患者自助运动。在那里，有各种自助方法、辅助和替代疗法、营养以及心理方法的应用，目的提高健康和精神状态以及治疗效果

整体化模式

最单纯的模式是健康-基础（health-based）模式，患者与治疗者是伙伴关系，不管是作为预防措施还是在疾病出现阶段作为健康促进措施，目的都是为患者获得最佳健康、能量、情绪和精神状态。整体化模式是考虑患者心、身和灵的内在联系的完整的照顾模式，一个人的精神或生存的愿望、神志、压力水平、自我表现、生活方式以及情绪状态，这些与疾病和健康水平相关的因素都应考虑到。生理方面如营养、能量水平和氧合能力也应该特别注意。

综合治疗方法理想地可分为 2个阶段：

- 治疗阶段
- 自我帮助阶段

在治疗阶段，帮助来自：

- 全科医生和护士，对患者进行医学咨询，评估患者的需求和生活方式，通过减轻压力和自然疗法（中药和顺势疗法）控制症状，以及给予个体化营养建议
- 咨询、心理治疗和集体治疗，目的在于促进患者情绪表

达，检查他们的生活方式、压力和应对方式，重新明确有意义的人生价值和目标，学习自我帮助技术如想象、冥想和松弛

- 营养方法　原则用全麦、素食、倾向有机食物和辅以抗氧化维生素和矿物质（维生素 A、β-胡萝卜素、维生素 E、加硒和锌）来取代高脂肪、高蛋白、高盐和高糖等西式做法的食物。营养搭配应该由执业营养师来做，以免发生体重下降和不恰当的饮食
- 辅助治疗　包括针灸、按摩、顺势疗法（可以增加能量水平、改善精神状态及提高症状控制效果）和体疗（body work）如按摩和芳香疗法（可以减轻癌症患者因疾病和身体形象改变引起的恐惧、紧张、孤独和疏远感）
- 精神康复　可提升潜在能量，提高应对，对稳定情绪和保持平和心境有益
- 支持组织　可给予鼓励、社会接触和支持
- 替代性治疗方法　被认为有抗肿瘤作用，在某种意义上更像对抗疗法而不是整体的健康-基础治疗。这些方法可以分以下几类：
  ——中药治疗，如 Rene Caisse herbs（Essiac），Iscador（mistletoe therapy）或者 Carnivora（Venus flytrap）
  ——代谢方法，这可能是免疫增强剂
  ——食疗　基于迅速排除体内毒素的原理，进纯天然食物、果汁、粗粮和其他绿色食物
  ——替代疗法　如鲨鱼软骨，有抗新生血管生成的作用
  ——内分泌治疗　目的是抑制肿瘤生长，如褪黑激素、生长激素释放抑制因子和 bromocryptine ‘cocktail’

自我帮助方法

要提出的一点是当应用综合治疗后，患者感到有能力实施自我帮助措施。不要在患者无力做的时候去鼓励患者实施自我帮助措施，这一点非常重要。因为如果他们不能实施，他们就会自责，感到失败。主要的自我帮助措施有：

- 心/身方法　目的为了保持平静、完好的心态和体会快乐（如常规进行冥想和放松练习）．想象可以通过图片和文字激发一种积极的精神状态，以常识影响疾病治疗效果和心情。想象分为意想和随意想象，意想是治疗师通过应用令

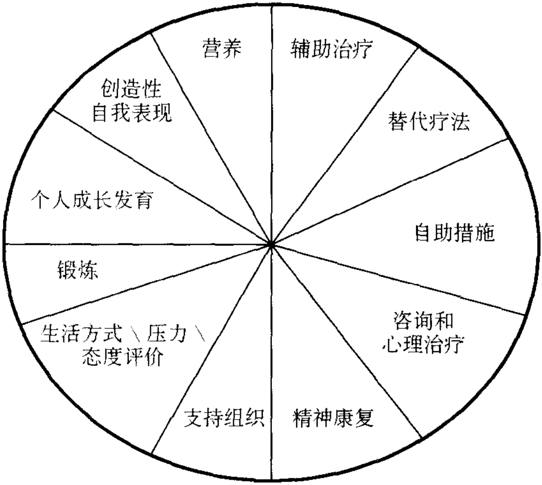


图 14.3　综合治疗方法的内容

人高兴的视觉图像引导患者进入一种愉快的精神状态。随意想象是癌症患者想象自己的肿瘤被打垮或想象他们完全康复

- 全面锻炼　如秧歌、太极或气功，这些锻炼都可以促进情绪、身体和精神的完好状态
- 健康饮食　一旦患者被教会或知道如何改变饮食，那么健康饮食就成为生活方式的一部分
- 创造性自我表现　鼓励患者过一种平衡的、强调创造性地表达生活、自我表现和履行个人目标和雄心的生活

心理方法

这些措施在传统的癌症中心分为：

- 咨询和心理治疗
- 支持组织
- 创造性治疗

综合治疗方法的优点

患者诉说整体方法的优点包括以下几个方面：

- 减轻焦虑、恐惧和孤独
- 参与，有自我控制感，同医护人员成为伙伴关系
- 提高身体状况、增加体能和提高睡眠质量
- 提高症状控制的效果和对治疗的耐受性
- 提高生活质量

综合治疗方法的应用

在 20世纪 90 年代，研究显示 35% 的癌症患者正在接受辅助治疗，75%表示如果根据英国国民健康保险制度（NHS）允许，他们将接受这些治疗方法。目前，辅助治疗手段在姑息治疗中已经被接受，但是大部分属被动或依赖地接受。目前肿瘤科的挑战是全面自我帮助的模式是否能与传统医疗机构的治疗手段相结合，或是否这些信息太少，如何将这些信息输送给患者。

推荐阅读

Kaye, P. (1995) *Breaking bad news – a ten-step approach.* EPL Publications, Northampton.

Zech, D.F.I., Grond, S., Lynon, J., *et al.* (1995) Validation of World Health Organisation Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63, 65–76.

McQuay, H. and Moore, A. (1998) *An evidence-based resource for pain relief.* Oxford University Press. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.*

Twycross, R. (1996) *Symptom management in advanced cancer.* Radcliffe Medical Press, Oxford.

（陆宇晗译　李　健　李　洁校）

第 15 章　癌症的社会心理方面

不良应激　200
决策　201
不确定性的处理　201
不适、毁形和残疾　201
生活方式的破坏　202
对他人的依赖　202
对生活质量的有害影响　203
总 结　203

癌症及其治疗给患者的健康和生活质量强加了一个严重打击。人们往往高估了癌症死亡的数目，低估了其治愈率，并且视癌症为最令人惊恐的疾病。

不良应激

对多数人来说，诊断为癌症可激起相当大的心理、社会以及性的困难。由于所用的衡量方法不同，估测有所不同，但是不论疾病的部位和分期，有 20%～35%的患者体验到应受到抗焦虑剂和抗抑郁剂的干预或需安排与精神科医师或肿瘤学顾问联系的心理问题。

有几个研究表明肿瘤科医师并不十分擅长发现患者精神疾病的发生。在一个调查医师识别患者被确诊为肿瘤或者肿瘤复发时不良应激的能力的研究中，6位资深肿瘤科医师中仅有 1 位表现出高于偶然发现的水平。最近对 62 个成人肿瘤患者的心理教育干涉的随机试验的 Meta分析证明具有积极作用，提示这样的干涉不应该仅仅作为额外选择，而应该成为肿瘤服务的一个必要部分。

决策

一旦确诊为肿瘤，就必须做出关于治疗的决定。无数研究表明患者明显地对此时所进行的交流感到不愉快。更多的人咨询精确诊断和预后的不确定性，对可能的治疗益处和处理不清楚，需要更多的信息。一项对乳腺癌患者的研究表明，那些不能得到令人满意的信息的患者不能适应他们患肿瘤的事实及治疗。一直到诊断后 3 年，这些人比那些感觉自己了解较多的妇女要遭受 2 倍的焦虑和抑郁。

研究表明真正不愿意掌握信息并把一切交给医生的患者少于 5%。患者和他们的家属给慈善信息服务例如癌症 BACUP 打来大量电话，这证明一些人在获得充足的、可理解的信息从而使他们能做出决定并对治疗知情同意等方面有困难。

患者希望获得更多信息和他们渴望参与决策这两者间有一些混淆。调查表明，未患肿瘤的普通人群相信如果患上肿瘤，他们会在决策中扮演积极的角色，但是肿瘤患者通常期望充当一个较为被动的角色或者提议共同决策。在一个女性乳腺癌患者的研究中，掌握充分的信息不是仅仅让其选择治疗，也影响了心理的不良应激。

不确定性的处理

在任何情形中不确定性是心理所要承受的最大困难之一。在多数肿瘤患者，这种状态从他们发现不祥的症状、忍受诊断性检查开始持续至他们完成治疗。医生们也同样面临一个两难的问题，在他们让一个焦虑的患者放心的同时要坦率承认疑难疾病没有明确的转归。当说服进行那些治疗效果具有内在的不确定性的临床试验但必须说明以获得知情同意时，这就尤其困难。一些医生发现参加关于交流的专门课程以学习如何更恰当地处理这些问题是有益的。

不适、毁形和残疾

肿瘤的治疗是令人不愉快的，并导致相当的不良应激。手术可致残并可能产生功能、身体外形、自我尊重以及性的丧失。放

射治疗可导致：

- 焦虑和抑郁
- 恶心和呕吐
- 乏力
- 皮肤刺激

化学治疗可能被认为副作用最大，特别是：

- 脱发
- 口疮
- 神经毒性
- 心脏毒性
- 恶心和呕吐

过去 10年中 $5HT_3$ 拮抗剂的出现使许多有毒性的治疗更为耐受，但是临床医生必须知晓治疗之初防止呕吐发生的必要性，以避免经典的条件反射形成。对成功治愈淋巴瘤的患者的研究表明，在治疗结束多年以后，与医院相关的任何刺激仍能使他们体验到恶心和呕吐。

生活方式的破坏

肿瘤的治疗不可避免地意味着对患者生活的相当大的破坏。一些人在他们放射治疗和化学治疗时设法继续工作，但是另外一些人需要更长的住院治疗周期，而这伴随着对社会、家庭、性以及职业功能的影响。开始治疗之后，即使治疗是成功的，在随后的数月和数年里，随访和检查会使患者难于像诊断肿瘤之前那样看待他们自己。人们可能会描述他们自己像在“达摩克利斯的剑下（under the sword of Damocle’s）”生活，不确定什么时候疾病会再出现，焦虑地视疼痛和痛苦为复发的迹象。

矛盾的是，治疗结束时患者反而更需要训练有素的顾问的支持和帮助，来重新评价他们的生活，并面对生存。

对他人的依赖

现代肿瘤治疗技术先进，同时有潜在的危险，这使患者非常脆弱并依赖于他人。对多数人这种控制力的丧失是无法抵抗的，并且显著导致心理的不良应激。这一点对于那些或许已经努力面对建立自己身份挑战的青少年更为真实。在他们发展的这样一个

关键时期去帮助这些人及其家庭，去处理来自对这种威胁生命的疾病的治疗的压力是对他们关心的重要部分，这样才能达到社会、智力和身体的成长。

对生活质量的有害影响

尽管许多肿瘤可被治愈并且一些肿瘤的存活率也不错，但是由诊断和治疗所致的心理、社会、性以及躯体功能障碍对多数患者的生活产生了有害影响。一系列可能的治疗可在反应及存活上有相似的结果，但可对社会心理健康产生完全不同的影响。

对生活质量的监测现在在临床试验中应用较多，但尚未常规用于临床评估中。一些组织试图通过推广用户友好的触摸屏来改变这种现状，这种触摸屏能向临床医师提供现在和过去的评分，同时还有根据年龄和疾病分期校正的正常范围。

来自于对生活质量的研究的数据有助于医生和患者对处理的决定，以及鉴定哪些患者可能获益于社会心理干预。不注册的试验是可行和有效的，并且与多数常见肿瘤部位相关的生活质量的测量都有可信的试验存在。

总结

对于多数人来说，被诊断为肿瘤是精神上的大灾难；另外一些人也难于克服其他的社会不公和不利。一些人会视肿瘤为一个挑战，一个去从整体上完全重新评价人际关系、工作和生活的机会。许多人在患病过程中表现出非凡的勇气、达观和毅力，而另外一些人却发现疾病暴露或放大了他们能力的不足。医生可通过更好的交流和有准备的去讨论社会心理关注来预防或减轻他们的负担。

（邓丽娟译　李　健　李　洁校）

第四部分

常见癌症

第 16 章　胸部肿瘤　*207*

第 17 章　乳腺癌　*230*

第 18 章　结直肠癌　*246*

第 19 章　肛管癌　*256*

第 20 章　上消化道肿瘤　*260*

第 21 章　内分泌肿瘤　*281*

第 22 章　泌尿生殖系癌　*290*

第 23 章　妇科肿瘤　*314*

第 24 章　头颈部癌　*335*

第 25 章　中枢神经系统肿瘤　*353*

第 26 章　皮肤癌　*361*

第 27 章　血液系统恶性疾病　*366*

第 28 章　骨和软组织恶性疾病　*388*

第 29 章　原发位置不明癌　*401*

第 30 章　副癌综合征　*406*

第 31 章　AIDS 相关性恶性肿瘤　*413*

第 16 章　胸部肿瘤

肺癌　207
非小细胞肺癌　208
非小细胞肺癌的外科手术治疗　210
非小细胞肺癌放射治疗　213
非小细胞肺癌化疗　215
小细胞肺癌——放疗　218
小细胞肺癌——化疗　220
间皮瘤　223
胸腺肿瘤　226
推荐阅读　229

肺癌

流行病学

目前在英国和美国，肺癌是最常见的恶性肿瘤。在世界范围内，肺癌发生率持续上升，特别是在发展中国家，那里的吸烟人群还在继续扩大。

据估计 80%的癌症死亡源于吸烟。肺癌的风险和以下因素密切相关：吸烟的数量、烟龄、早年开始吸烟以及香烟的类型(如无过滤和高尼古丁型更危险)。

尽管健康教育在男性人群中初见成效，烟草消费已经下降，但是女性和青年人吸烟的数目仍在增长。

其他一些少见的致肺癌的原因包括：

- 石棉
- 氡
- 多环芳烃

- 镍
- 镉
- 无机砷

病理

有证据显示肺癌可能源自支气管上皮的多能干细胞，这也可以解释为何混合类型的癌相当常见。WHO的病理分型包括：

A 鳞癌（30%）
B 小细胞癌（20%）
C 腺癌（40%）
  1 腺泡状
  2 乳头状
  3 支气管肺泡癌
  4 粘液样
D 大细胞癌
E 混合类型

为了便于治疗，肺癌常被分为非小细胞和小细胞癌两类。前者疾病的表现确实和病理类型相关。例如，鳞癌常在近端支气管发生，生长缓慢，播散较晚。腺癌常常在肺外周发生，即使小的可切除病变也可能存在转移的风险。

播散的风险在小细胞癌中最高，据估计在就诊时就有超过90%的病人存在转移。这种侵袭性很强的肿瘤常发生在大气道中，罕见情况下也可以表现为周围型肺内结节。有人认为后一种类型可能意味着一种不同的病理类型，预后可能也会更好。

非小细胞肺癌

引言

外科切除依然是治愈非小细胞支气管肺癌的最佳手段。因此，每一个病人都要评估是否有机会进行外科治疗，尽管很多时候较晚的病期和严重的合并症使外科治疗无法实现。外科治疗的目标是根治性的，如果这个目标无法达到，也应该考虑其他合适的治疗。

在外科手术之前，所有的病历都应该进行详细的术前分期评估：

- 疾病的组织学类型
- 病期
- 外科适应证

非小细胞肺癌的组织学或细胞学证据

大部分病人在术前都可以得到癌的证据，主要的诊断方法包括：

- 痰细胞学检查
- 支气管镜活检
- 支气管刷片
- 灌洗液细胞学检查

这些方法可以获得很高的阳性诊断率，特别是中心型支气管肺癌。位于外周的肿物，可以通过经皮细针穿刺活检或 CT 引导下穿刺活检。

在一些病人中，很难在术前获得恶性的证据，因此可以基于影像学的结果进行外科手术切除。

疾 病 分 期

- 支气管镜
- CT－　胸腔和腹腔
  - ——肿瘤大小
  - ——部位
  - ——与胸壁、肺裂、纵隔结构和膈的关系
  - ——淋巴结＞1cm,提示肿瘤
- 纵隔镜
- 胸腔镜
- 纵隔切开术
- 胸水穿刺抽吸和胸膜活检
- 淋巴结可能出现反应性增大
- CT 检查肝脏和肾上腺是否转移
- 在有症状时进行骨扫描和头颅 CT 扫描

外科手术适应证

对于进行外科手术治疗的非小细胞癌患者，术前的评估极其重要。年龄因素不应成为肺切除的禁忌证。患者的体力状况是一个有价值的因素，它可以预测患者是否可以耐受常见的肺切除手

术。肺癌患者的体重下降也预测了预后不良。

表 16.1　肺癌的 TNM 分期系统

T1	肿瘤直径小于或等于 3cm，在肺组织中后包被于脏层胸膜内，在主支气管远侧
T2	肿瘤直径大于 3cm；侵犯主支气管，但距隆突 2cm 以上；侵犯脏层胸膜；或合并延及肺门的肺不张，但尚未累及全肺。
T3	肿瘤侵及胸壁、纵隔胸膜、横膈或心包；侵犯主支气管，但距隆突 2cm 以内；累及全肺的肺不张。
T4	肿瘤侵入纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体或隆突；同叶内肿瘤结节，恶性胸腔积液
N0	没有区域淋巴结转移
N1	同侧支气管周围或肺门淋巴结转移
N2	同侧纵隔或隆突下淋巴结转移
N3	对侧纵隔淋巴结转移，斜角肌或锁骨上淋巴结转移
分期	
Ⅰ	T1～2 N0
Ⅱ	T1～2 N1；或 T3 N0
Ⅲa	T1～2 N2；或 T3 N1～2
Ⅲb	T4 任何 N M0；或任何 N3 M0
Ⅳ	任何 T 任何 N M1

肺功能检查至关重要，它也提示术后是否有充足的肺储备。其他一些因素包括血液学和血生化检查以除外严重的合并症，还有心电图检查，伴有或不伴有运动实验。

非小细胞肺癌的外科手术治疗

剖胸探查和肺切除手术依然具有较高的手术并发症和死亡率。肺癌的手术治疗需要在有相当经验和技术的科室开展。无谓的拖延可能使原来可以手术治疗的患者出现疾病进展而丧失手术机会。大

部分病人中,使用双腔气管插管的麻醉可以保持剖胸时的单肺通气。

手术治疗

关键的操作包括：

- 肺叶切除术
- 双叶切除术
- 全肺切除术

一般不推荐肺段切除术和楔形切除术，因为在肿瘤周围的肺组织内存在卫星灶而有可能存在切除不完全的风险。在少数肺功能差的病人中，肺段切除术和楔形切除术是适宜的手术方式 。

除了切除原发肿瘤并保证切缘安全之外，局部淋巴结活检也是关键步骤，因为它可以指导制订辅助治疗计划。一些病例，在术前不能获得恶性的组织学诊断，因此要求在实施切除之前尽可能通过冰冻切片获取组织学诊断。

极少数情况下，肿瘤位于上叶支气管开口，并局限在该处，因此可以进行上叶切除并主支气管袖状切除，并进行端端重建吻合。这样可以保存余肺功能。

侵及胸壁（T3）或心包，包括膈神经受累，如果纵隔内没有明显淋巴结受累，不应该放弃手术治疗的机会。应该考虑切除受侵的胸壁。受累的心包可以整块切除。相似的技术也可以进行受累膈肌的切除。

术后处理

患者应该在 ICU 病房护理，并需要充分的监护。包括：

- 心电监护
- 心率
- 血压
- 中心静脉压
- 呼吸频率
- 氧饱和度

适度的疼痛治疗对于剖胸术后的病人很重要，它可以在术中通过硬膜外麻醉实施；也可以通过患者自控的静脉内吗啡注射治疗进行；还可以通过关胸前肋间神经阻滞及间断肌注吗啡治疗。

氧治疗对于术后早期的患者是必须的，最好通过雾化器进

行。存在明显的气道阻塞的患者，应该加用支气管扩张剂。常规胸部的物理治疗也很重要

术后并发症

早期（几天内）

- 出血（特别是存在广泛的胸膜粘连）可以导致大量血胸
- 由于药物使用造成的呼吸抑制、伴有或不伴有外科性肺水肿的气胸、支气管分泌物积聚导致肺不张都可以继发呼吸衰竭
- 肺叶切除术后持续漏气
- 心律失常，特别是房颤
- 胸腔感染
- 伤口感染
- 支气管胸膜瘘（特别是右全肺切除术后）
- 脓胸

晚期（数周至数月）

- 术后疼痛
- 合并脓胸的支气管-胸膜瘘
- 肿瘤复发

肺切除的结果

肺叶切除术后的死亡率应该低于 3%，而全肺切除术后的死亡率低于 5%。5 年生存率受多种因素影响，最重要的是术后的病理分期外科手术后总的 5 年生存率可以达到 40%，在没有淋巴结受累的患者中，可以达到 70%。然而，在纵隔淋巴结受累（N2）的患者中，5 年生存率只有 15%.

表 16.2　分期决定的 5 年生存率

病理分期	5 年生存率
Ⅰ	60%～80%
Ⅱ	25%～40%
Ⅲa	10%～30%
Ⅲb 和Ⅳ	小于 5%

非小细胞肺癌放射治疗

引言

不适合手术的Ⅰ～Ⅱ期非小细胞肺癌，或体力状况好且病灶局限的Ⅲ期患者是局部放射治疗的指征。

不可手术的非小细胞肺癌患者，如果适合放疗，生存2年的几率为20%～30%，如果不适合放疗生存1年的几率为20%～30% 尚无临床随机研究来检验根治性放疗在以上这种生存状况中起多大的作用。

剂量和分次

国际标准的剂量是60Gy/30次，时间超过6周。通过超分割而不进行加速来增大剂量的尝试没有显示任何益处。在进行了2年的对比后发现，超过12天54Gy/36次的CHART（连续超分割加速放疗）方案的生存期比传统治疗长9%。没有试验将这些方案和在英国仍很流行的较短的3～4周方案（例如50～55Gy/20次）作对比。

因为周末难以进行治疗的原因，CHART方案操作的难度较大；它的改良形式将周末治疗排除在外。CHATRWEL为大于17天60Gy/40次。改良方案至今没有和其他方案进行比较。

照射野的体积

没有一项随机试验验证过照射野的体积究竟多大为合适。世界上绝大多数地区的标准是照射原发肿瘤、肺门和纵隔淋巴结以及1～2cm的边缘。回顾性比较，没有发现它与照射野仅包含肿瘤和相关淋巴结的方案相比有任何优势。在适形放疗的剂量增加研究中，辅助淋巴结照射限制了针对原发肿瘤的照射剂量。忽略未受累淋巴结组没有显示增加局部复发的几率。

联合放、化疗

非小细胞肺癌协作组(1995)[1] 回顾提出，当放疗辅以顺铂为基础的化疗后5年生存期可上升2%。RTOG88－80 研究中的4年生存率上升5%的结果再次验证了上述结论。

随机试验没有证实同期放、化疗能够延长生存期，但同时放、化疗肯定会增加毒性反应。最近一个对 RTOG 数据库资料的回顾报道了联合方案的并发症大幅上升。超过 1/3 接受化疗合并超分割放疗的患者出现过严重的食管炎。

展望

即使应用 CHART 长期的局部控制仍不理想。现在正在探索剂量增加的适形放疗是否可改善状况。应用正常组织可能出现合并症的几率来估计化疗的“安全”剂量，最高达 92.4Gy 的剂量应用于小体积而不致产生严重的合并症

术后放疗

一个针对术后放疗的随机试验的 Meta 分析显示，完全切除的 N0或 N1 期非小细胞肺癌患者放疗后的生存率降低。有证据表明 N2期患者放疗后的局部控制率增高。一个美国试验报道的最好结果是应用了 25 天 50Gy 的方案。

姑息放疗

对许多进展期非小细胞肺癌的患者，放疗是解决症状的关键治疗。姑息放疗对下述症状有效：

- 咯血
- 胸痛
- 呼吸困难
- 咳嗽

放疗也可减轻如厌食和体重下降等系统症状。

MRC 试验显示 1次、2 次和 10 次分割照射方案能够获得相等的生存率和症状控制率，因此使较短的疗程成为控制进展期非小细胞症状的选择。但是，较短的疗程会有多至 40%的患者伴随疼痛和流感样的症状。可能会发生暂时的最高呼气流速下降。大多数接受 2 次照射方案的患者会出现中到重度的食管炎。

第 3 个 MRC试验显示，对体力状况好且肿瘤较大的患者，相比于那些和以顺铂为基础的化疗联合放疗的做法，应用较高剂量的姑息治疗（13 天 39Gy）确实可在一定程度上提高生存期。

非小细胞肺癌化疗

引言

非小细胞肺癌最初应用烷化剂的研究显示，应用化疗后生存率下降，而且直到最近，没有什么药物在客观反应率上能够超过20％。尽管目前小细胞肺癌化疗已经被广泛认可，英国临床医师对待非小细胞化疗仍然采取否定的态度。但是，最近的发展表明悲观态度是错误的。

转移性疾病

有效率和生存期

已经证实以顺铂为基础的化疗能够显著地延长生存期并提高生活质量。在英国，研究的最多的方案是 MIC（丝裂霉素 C，异环磷酰胺和顺铂），将之与最佳的支持治疗相比较，化疗可以提高中位生存期 2 个月，1 年生存率由 18％上升到 28％，并改善生存质量。

非小细胞肺癌治疗方面已经出现了多种新药，可以单独使用或与卡铂或顺铂联合使用，这些药物的抗肿瘤活性明显提高。虽然在 EORTC 试验中紫杉醇／顺铂被证实在毒性和改善生活质量方面优于标准治疗，而且在东部肿瘤协作组研究中，其在 2 年生存率方面也表现出显著优势（14.1％与 11.3％），但是绝大多数的联合方案还正处于Ⅲ期临床试验阶段。

在西南肿瘤组织的Ⅲ期试验中，长春烯碱联合顺铂方案的反应率和 1 年生存率都有提高。一个美国的关于非小细胞肺癌的大型试验正对铂类药物与紫杉醇、吉西他滨或长春烯碱联合应用方案进行直接的比较研究。

生活质量

虽然已知的细胞毒性方案提供的晚期非小细胞肺癌客观有效率达到 20％～30％，但是更大一部分患者可以获得症状的改善：

- 70％的患者咳嗽、咯血和疼痛症状可缓解
- 40％的患者厌食可缓解
- 30％的患者呼吸困难可缓解

表 16.3 针对非小细胞肺癌的新型化疗药物

药物	病人数目	1年生存率（%）	中位生存期（周）	反应率（%）
长春烯碱	621	20	32.5	24
吉西他滨	572	21	40.6	39
紫杉醇	317	26	37.3	41
泰索帝	300	26	41	52
拓扑替康	119	13	38	35

表 16.4 针对非小细胞肺癌，以铂类为基础的联合化疗药物

药物	病人数目	反应率（%）	中位生存期（周）	1年生存率（%）
紫杉醇+C	333	46	38	40
长春烯碱+P	328	41	38	35～40
紫杉醇+P	286	42	42	36
泰索帝+P	255	35	35	58
吉西他滨+P	245	47	57	61
拓扑替康+P	22	22	32	26

P=顺铂　C=卡铂

即使这样，这种治疗的应用在英国依然比较局限，有人甚至怀疑非小细胞非手术治疗的代价（经济上和治疗相关的毒性反应）是否有意义。一个加拿大的卫生经济分析研究显示这些患者为获得1年生存要花费500～7 000美元，这个数字远小于诊断和支持治疗以及临终关怀的基础花费30 000美元。

Ⅲ期疾病

- 33%的非小细胞肺癌发现时处于Ⅲ期病变
- 试验难以解释
- 对于无法手术切除的病例，联合放化疗对生存期的改善优于单独放疗——3年生存期分别为13%～23%和6%

●体力状态差的患者化疗时反应不佳

顺铂和一些其他的新药如吉西他滨和紫杉烷类，作为可能的放疗增敏剂，在施行同期放、化疗中的协同优势已经引起学者的兴趣。就像在小细胞肺癌治疗中，有证据表明同时放疗比序贯方案可能更有效，但毒性仍然明显，并且优化的化疗方案和放疗的分割计划仍然需要深入研究

虽然Ⅲ期病变在技术上可以切除（ⅢA期病变，只有同侧纵隔淋巴结受累），但因为不可切除的局域病变和潜伏的全身性疾病共存，只有小于10%患者可以通过手术治愈手术加化疗比单独手术治疗更能提高生存期，但具体时机问题尚未明确。数个小样本研究显示了术前化疗或新辅助化疗（合并或不合并放疗）对Ⅲ期病变比直接手术能够获得更长的生存期。报道的最高5年生存率可达40%，但这些结果是在小样本、进行选择的试验组中获得的。2个最近的随机试验显示，术前或术后给予以顺铂为基础的治疗，患者的复发情况和总的生存期都得到了显著的改善。

总之，这些数据和不可切除病变放疗后再进行化疗所得到的数据没有什么不同，并且手术在其中是否起作用还不清楚。另一方面，只有5%～15%进行了新辅助化疗的患者在术中达到病理上的完全缓解，说明如果是以治愈为目标，进行进一步的局部治疗很重要。正在进行的大型术前联合放化疗（组间）和放疗或手术后化疗（EORTC）的Ⅲ期临床试验可以帮助阐释这一问题。其他小组正在检验新药联合上述方案的效果。

辅助治疗

非小细胞肺癌的辅助化疗的Meta分析显示，手术后应用以顺铂为基础的方案化疗可以将患者5年生存期提高5%。这些好的结果限于ⅠB～ⅢA期的患者。然而这些方案在英国没有被广泛采纳。

尽管新辅助治疗有可能降期，增加彻底切除的可能，并且在理论上减少了术中肿瘤播散的危险，但是至目前为止，没有研究证实术前化疗优于术后辅助化疗。

结论

在生存期方面、化疗对不可手术的非小细胞肺癌的益处相当于化疗对小细胞肺癌的益处。辅助治疗的结果还显示，可以获得

与乳腺癌和直肠癌化疗优势类似的结果。现在，关于非小细胞肺癌化疗的无用论的看法正在慢慢减少，但是仍需要患者尽可能的参加到临床试验中，以优化目前采用的治疗方案。

小细胞肺癌—— 放疗

背景

由于对化疗反应较为敏感和在诊断时肿瘤已出现播散，小细胞肺癌患者通常首先接受化疗。虽然小细胞肺癌对放疗的反应率差异较大，但放疗在其治疗过程中仍然发挥重要的作用。对于局限期肿瘤，胸部照射和脑部的预防性照射与单独化疗相比可以控制局部病灶，并能延长生存期。此外，对于复发或化疗耐药的患者，放疗是一种有效的姑息性治疗措施。

胸部照射

- 化疗后 60% 的复发病灶位于胸腔
- 胸部照射可以减少 50%的死亡风险并改善预后
- 3年生存可以从 9%升高至 14%
- 具体方案目前尚无定论
- 早期并同时应用化疗可以获得最好的疗效，但副作用较大

预防性脑部照射

- 小细胞肺癌易于出现脑部转移
- 20%的患者在诊断时即有脑部转移
- 80%的患者在死亡时有脑部转移
- 血-脑屏障会限制化疗药的效果
- 一旦出现中枢神经系统疾病，患者的中位生存期只有 3 个月，只有 50%的患者对化疗或放疗有反应
- 低剂量预防性脑部照射可以减少脑部转移风险 50%
- 低剂量预防性脑部照射在改善生存期方面的作用较小
- 预防性脑部照射的剂量和具体形式目前尚无定论
- 不要同时应用化疗

姑息性放疗

针对原发病灶或转移病灶的短期放疗可以有效地控制局部症

状。放疗的剂量和具体方案与非小细胞肺癌的方案相似，应当遵循如下的基本原则：有效剂量最小化，毒副作用最小化。在大多数情况下，通常应用常规分割或 5 次分割方法。

放疗的管理

是否决定同时应用化疗基于对其预后因素的评价。放化疗同时进行会增加毒性反应的风险，是否应用取决于患者的病情，对于预计有较长生存期的患者不宜应用。胸部照射和预防性脑部照射的具体时间、剂量以及分割方式应当根据患者的具体情况而定，并有随机的临床试验结果支持。超分割计划和放化疗同时进行目前正处于探索阶段。根据临床研究结果，通常应用的规范放疗如下：

胸部照射——总量 50Gy，每天 2Gy 分割或相同的生物剂量

预防性脑部照射——总量 24Gy 分 8 次，30Gy 分 10 次，或 36Gy 分 18 次

胸部照射治疗的范围根据治疗时的局部情况而定。由于常存在隐匿性淋巴结转移，对于没有明显的淋巴结转移的患者也应行纵隔区照射。

化疗前 CT 和胸部影像学检查对于确定化疗前的病灶非常重要，有利于确定放疗的范围。准确的定位以及剂量测定可以确定脊髓耐受性以及周围正常肺组织的放疗剂量最小化方面的最佳平衡点。这通常意味着“缩野”或分段放疗。

对于预防性脑部照射计划而言，将全部脑膜尤其是筛板和中颅窝包括在照射野内是非常重要的。

随访

随访用于确定复发和监测治疗的副反应。复发病灶的治疗通常给予姑息的目的。胸部照射在肺部以及预防性脑部照射在认知功能的晚期效应是限制放疗的重要因素，其具体方案有必要经过科室全体人员正式的评估。胸部影像学随访可以显示几乎所有的患者均会出现纵隔的纤维化。相关的功能影响依赖于照射野体积、前期的呼吸储备以及患者的活动水平。

纵隔纤维化改变使影像学随访较为困难，这种改变常会考虑为肿瘤复发，只有通过连续的影像学检查才可以解决。胸部 CT 可以更好的了解交叉结构处的解剖，但仍需要了解各种影像学改变，以确定是否为复发。

预防性脑部照射治疗后 2～3 个月，大约 30%的患者会出现典型的、自限性的‘昏睡症状”。长时间随访会发现患者主诉近期记忆缺失，但规范的神经生理学检查不能确定这些症状与预防性脑部照射有关

进一步的研究

有关胸部照射的理想治疗方案有待进一步完善。目前的证据提示早期诱导性治疗比传统的巩固治疗更为有效。这些治疗方法可能不适合于大块纵隔转移或肿瘤已经长出放疗野范围的患者。进一步的研究需要证实超分割或加速放疗技术以及同时性化疗的疗效。相似的，有关预防性脑部照射放疗的确切时间、剂量以及理想的方案有待进一步研究

小细胞肺癌——化疗

引言

小细胞肺癌占所有肺癌的 16%～20%，其发病率在发达国家正逐年上升，尤其在女性人群中。它是一种生长迅速的肿瘤，目前认为是全身系统性疾病，对于大多数患者而言不适合行手术治疗

20 世纪 70 年代才开始对此疾病进行系统的全身治疗，在此之前，确诊为此病后患者的预后非常差，广泛期患者中位生存时间只有 6周，局限期患者的中位生存时间只有 3个月。联合化疗目前是此病 2 种分期患者的标准治疗方法。

最近数十年来，此病的总生存期已经明显改善——局限期的患者中大约有 5%～10%的长期生存率。不幸的是，大多数患者仍然死于此病.而且广泛期患者的中位生存时间只有 7～11个月。

分期和预后因素

由于大多数患者不管其肿瘤的生长范围，其首次治疗方法均为化疗小细胞肺癌的分期方法非常简单。美国退役军人管理局肺癌组使用 2 期系统进行分期：

- 局限期疾病：肿瘤局限于一侧胸腔，以及区域淋巴结包括在可以耐受的放疗野内
- 广泛期疾病：肿瘤超出了上述范围

在此分类之中，根据下述的 1 个或更多的预后因素可以将患者分为不同的亚组：

- 一般状况
- 性别（女性预后要好些）
- LDH
- 碱性磷酸酶
- 贫血

许多药物对小细胞肺癌均有效，例如单药以及许多正在应用中的联合方案（见表 16.5）。CAV 和 EP 方案的有效率相似。EP 方案的恶心和呕吐症状发生率高，但骨髓抑制、神经系统症状以及心脏毒性较小。在广泛期疾病的患者中用异环磷酰胺代替 EP 可以改善生存期。

表 16.5 小细胞肺癌患者中常用的联合方案

EP	依托泊苷	100mg/m^2 i. v. d1～3 每 3 周
	顺铂	60～80mg/m^2 i. v. d1 每 3 周
CAE	依托泊苷	50mg/m^2 i. v. d1～5 每 3 周
	阿霉素	45mg/m^2 i. v. d1 每 3 周
	环磷酰胺	1 000mg/m^2 i. v. d1 每 3 周
CAV	环磷酰胺	1 000mg/m^2 i. v. d1 每 3 周
	阿霉素	50mg/m^2 i. v. d1 每 3 周
	长春新碱	2mg/m^2 i. v. d1 每 3 周

这些联合方案的有效率超过 80%，局限期患者会有 30%～40%的完全缓解率，广泛期患者会有 10%～20%的完全缓解率。许多小细胞肺癌为老年患者，常合并有其他疾病，所以这组患者口服单药制剂依托泊苷较为有效．而且耐受性较好但是， 2 个随机临床研究结果显示，口服依托泊苷会降低患者的生存质量，而且其有效率要低于标准化疗方案。

单独化疗不能有效的延长患者的生存时间，所以现在倾向于序贯应用胸腔和脑部放疗不同的临床研究中患者的生存期差异较大的原因部分在于所选方案的不同。原发和继发性耐药是小细胞肺癌治疗最终失败的原因，目前正有许多其他方案正在研究中，以期改善治疗现状。

待选的化疗方案

Goldie[2]等人基于一种数学模型提出一种假设，认为如果2种化疗药没有交叉反应，而且每种药均有较高的肿瘤缓解率，那么通过改变化疗方案可以解决耐药的问题但是，一些临床研究并没有发现这种治疗方法可以改善患者的预后。

剂量强度

增加剂量强度可以通过缩短化疗之间的时间间隔，或是增加每次化疗的药物剂量来达到。可以中度增加 CAV和 EP方案的化疗剂量，但由于同时增加了血液毒性，其治疗结果并不理想。当联合应用异环磷酰胺、顺铂、依托泊苷和长春新碱治疗局限期小细胞肺癌，3周 1次化疗方案与 4周方案相比，患者的中位生存期有所提高。

如果化疗剂量强度对改善患者预后有所帮助，只是局限于局限期肺癌患者。如果由于化疗毒性反应而没能达到预期的化疗剂量，则对于剂量加强组的患者而言，其预后反而会不佳。

在一些临床研究中，研究者应用集落刺激因子有助于减少由于增加剂量后的血液毒性反应，但患者的预后并没有改变所以，并不推荐常规应用这些集落刺激因子。大剂量化疗同时应用自体造血干细胞移植的方法，并没有增加患者的生存期，所以这种治疗方法除了在临床研究中应用外，不推荐临床应用。

维持化疗

有假设认为，延长化疗时间可能会延缓复发的时间。一些研究已经评价了在标准诱导化疗后进行维持化疗对患者的益处。总的来说，虽然接受维持化疗患者的肿瘤进展时间有所延长，但对患者的生存影响不大。

通常人们认为，当肿瘤负荷较小时生物治疗是一种有效的治疗方法。基于这个原因，人们已经开始研究生物治疗对于接受标准治疗后完全切除的小细胞肺癌患者的影响。但是，研究结果显示，对这些患者维持干扰素治疗并没有显示生存改善方面的变化。

新药的研究

大多数小细胞肺癌患者首先会接受一线化疗，而且由于这些新药作为二线用药可能会无效，从而会增加使用这些药物的风

险，所以，要想阐明新药在小细胞肺癌中的疗效是困难的。而且，人们在临床也观察到，化疗结束后 3个月出现复发的患者对于同一化疗方案仍有较高的反应率，也就是说这些患者对化疗仍然敏感。临床中这些患者适用于联合化疗，并可以观察疗效。相似的，在 3个月以内肿瘤复发的患者可能对常规治疗药物耐药，所以有必要尝试应用新的与常规药物没有交叉反应的药物。

已经发现泰索帝、紫杉醇、拓扑替康、伊立替康和吉西他滨等药物对小细胞肺癌有效。这些药物是否能够成为标准方案中的用药依赖于许多影响因素，包括药物毒性、效价比以及是否与目前常用的标准方案药物存在交叉反应。其他的正在研究中的新药包括：

- 干扰自分泌生长因子环的药物
- 基质金属蛋白酶抑制剂
- 抗血管生成药物
- 基因转染的新方法

间皮瘤

流行病学和发病率

恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma，MPM）起源于胸腔和腹腔的 serosal lining 细胞，它是一种侵袭性肿瘤，确诊后患者的生存期不超过 1年。

- 少见——英国每年的发病 3 000 例；在未来 10 年中，其发病率会在达到峰值之前有所升高
- 年龄——60～70 岁
- 男：女的比值为 5：1
- 石棉暴露为发病原因
- 其他的发病原因包括——放射线
  ——二氧化钍
  ——猿猴病毒（SV40），在早期脊髓灰质炎疫苗种污染此病毒

病理学

间皮瘤可能会表现为良性或恶性进程。良性间皮瘤通常表现为无症状的实性包块，而且与石棉暴露的关系不大。恶性间皮瘤

可能会表现为局限型或弥漫型，通常与石棉暴露关系密切，其症状通常表现为胸痛和呼吸困难。显微镜下间皮瘤可以分为 3 种恶性类型：

- 上皮型（通常占总数的 50%）
- 肉瘤样
- 混合型

只有有经验的病理科医师能将间皮瘤和其他胸腔内恶性肿瘤例如腺癌区分开只是单独使用人们常用的光镜和组织化染色来诊断间皮瘤是不够的。所以，病理学家会使用其他的技术，例如：电镜和免疫组化来对这些疾病进行鉴别。

临床和影像学表现

间皮瘤起病较为隐匿，其首次出现症状至确诊之间的中位间隔时间为 2～3 个月。临床症状包括非肋膜炎性胸痛和呼吸困难。躯体症状，例如发热、乏力和体重减轻等可在 30% 的患者中出现。由于胸膜增厚或弥漫性胸膜肿瘤，物理学检查通常可以发现呼吸音减弱和叩诊浊音。疾病进展可以表现为：

- 胸壁肿块
- 上腔静脉综合征
- Horner 综合征
- 腹水——提示有腹膜侵犯
- 淋巴结肿大——较为常见

间皮瘤患者实验室检查通常没有明显改变，血清中没有明显的肿瘤标志物可以检测到。影像学表现通常不特异。胸膜渗出较为常见，与胸膜肥厚和结节性改变有关。 CT 可以非常明确地发现胸膜肿物和肺内肿块。但是，当肿瘤侵犯纵隔或横膈时， CT 检查的敏感性较差。

胸部以及上腹部 MRI 可以全面了解肿瘤与周围组织的关系，此外，隔和胸顶冠状面和矢状面成像是重要的辅助分期的方法。

诊 断

胸腔镜仍然是获得恶性间皮瘤病理学诊断的重要手段临床 80%的间皮瘤通过这种方法得以诊断临床 30%～40%的患者通过穿刺和胸膜活检得以诊断。由于肿瘤侵犯而使胸腔消失时，可以采用开放式胸膜活检。由于间皮瘤倾向于种植到胸壁伤口上，所以仔细设计切口入路是非常重要的。应当避免开胸手术明

确病理。

表 16.6 恶性间皮瘤的 Brigham分期系统

分期	描述
Ⅰ期	肿瘤连同胸腔内的胸膜完全切除后没有残留病灶；同侧胸膜、肺、心包、横膈或胸壁肿瘤局限于以前活检的部位
Ⅱ期	所有的Ⅰ期患者，残端阳性，和／或胸腔内存留病灶
Ⅲ期	肿瘤局部侵犯入胸壁或纵隔和心脏，或通过横膈进入腹膜；或已有胸膜外淋巴结侵犯
Ⅳ期	远处转移

分期

1976年，Butchart 根据肿瘤侵犯胸壁的范围对间皮瘤进行分期，但这个分期系统与患者的预后之间的关系并不密切。随后，人们提出了一些其他的分期系统，其中一些是基于 TNM分期的概念，但目前尚未形成统一的分期系统。

Brigham 分期系统基于疾病的关键特征，为我们提供了一个非常直接的分期系统，从而可以对患者的预后进行分层。在一系列的接受各种治疗的 183 例患者中，Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ期患者的中位生存时间分别为 25、20和 16 个月。

准确的术前病理分期手段包括：胸腔镜了解胸膜情况，纵隔镜了解纵隔淋巴结侵犯的情况，腹腔镜可以排除腹膜或横膈的侵犯。

治疗

MPM 患者如果不接受治疗，自诊断之时起，其生存时间不超过 1 年。由于此病极差的预后，临床使用的各种治疗方法包括：

- 放疗
- 化疗
- 免疫治疗
- 手术

与单一的治疗方法相比，这些治疗方法的结果是令人失望的。目前的治疗经验显示，在某些选择性患者中，综合治疗可以改善患者的预后。综合治疗的方案应当选用那些治疗此病有经验的胸外科医师已经证明的治疗方案。

在波士顿的 Brigham 和女子医院，目前正在应用胸膜外肺切除后应用化疗（顺铂＋紫杉醇）和放疗（40.5Gy）。最近已经在分析 183 例患者的数据，结果显示这些患者总的中位生存期为 17个月，2 年和 5 年生存率分别为 36%和 14%。预后较好的因子包括：上皮类型、术后切缘阴性和胸腔外淋巴结阴性。所有这些因子均阳性的患者的中位生存时间为 51 个月，2 年和 5 年生存率分别为 68%和 46%。

下面所列的是目前在一些临床研究观察中，为了改善患者治疗预后而应用的新方法：

- 腔内化疗和温热化疗
- 基因治疗
- 免疫治疗
- 光动力治疗

胸腺肿瘤

引 言

起源于胸腺的肿瘤（胸腺瘤）几乎占所有纵隔肿瘤的 20%，而且是前纵隔肿瘤中最常见的肿瘤胸腺瘤可以发生于任何年龄，但在 20 岁以前的很少发生，其发病高峰为 40～60岁。在不同的国家，胸腺瘤的发病率不同，在远东地区胸腺瘤的发病率较高。在欧洲 10 万人中每年的新发病例接近 0.5。胸腺瘤的发病原因目前尚不清楚．可能与 EB 病毒感染有关，但目前还未证实

病 理 学

大多数胸腺瘤是生长缓慢的“低分化”恶性肿瘤。其起源于上皮细胞成分，但肿瘤细胞仍然保留有生成 T淋巴细胞的功能。T 细胞在形态上与正常细胞没有区别。根据上皮细胞和淋巴细胞的相对含量，其组织病理学可分为如下的亚类：

- 上皮细胞型

- 淋巴细胞型
- 混合型或上皮——淋巴细胞型

这些组织病理学分型对患者的预后没有明确的影响。相对应的，肿瘤的外侵与患者的预后关系密切。是否存在包膜的侵犯是判定患者预后的重要因素，而且局部的侵犯仍然是判定患者预后的最重要的因素。

很难通过胸腺瘤的组织学分类和细胞学形态特征来判断胸腺瘤的转移潜能。

“良性胸腺瘤”曾被定义为胸腺瘤的包膜完整，没有纵隔侵犯的肿瘤；大约50%～65%的胸腺瘤符合这个定义标准。但是，真正区分良性和恶性胸腺瘤是非常困难的，而且从某种意义上说，所有的胸腺瘤都有潜在的恶性倾向。如果外科手术后还残留有肿瘤细胞，应当考虑术后进行辅助治疗。

临床表现和临床特征

- 30%的患者没有局部症状
- 会产生副肿瘤综合征
- 70% 的患者与免疫系统疾病有关
- 抗乙酰胆碱受体的抗体可以造成重症肌无力的症状
- 10%～15%的胸腺瘤患者会有肌无力的表现
- 5%的胸腺瘤患者会有红细胞性再障
- 30%～50%的红细胞性再障患者合并有胸腺瘤
- 30%的患者会出现血小板或白细胞减低症
- 5%～10%的胸腺瘤患者会有低丙种球蛋白血症
- 10%的低丙种球蛋白血症的患者合并有胸腺瘤

许多自身免疫系统异常的患者为老年人，而且在切除胸腺瘤后大约1/3患者的症状有所缓解。当肿瘤很小时也会出现这些症状，所以当出现副肿瘤症状时有必要进行彻底的治疗。如果不出现副肿瘤症状，胸腺瘤通常会生长至很大时才会出现局部症状，例如：咳嗽、呼吸困难、吞咽困难、喘鸣和胸部疼痛等。也有可能出现上腔静脉阻塞（superior vena cava obstruction，SVCO）的表现。

胸腺瘤通常发生于前纵隔，大约有一半的胸腺瘤会延伸至上纵隔。在如下情况中有必要进行CT或MRI扫描：

- 直接进行手术切除
- 计划进行放射治疗

● 评价治疗效果
● 监测肿瘤的复发情况

治疗和分期

手术是局部疾病的最佳治疗手段。胸腺瘤切除的手术入路通常倾向于进行胸骨正中劈开这样可以很好的暴露胸腺瘤及其周围的器官和组织。根据手术当中的发现以及影像学改变对此疾病进行分期：

Ⅰ期：肿瘤局限于包膜之内

Ⅱ期：肿瘤长出包膜，侵入周围的脂肪组织

Ⅲ期：肿瘤浸润性生长至周围的器官

Ⅳ期：出现远处播散

完整切除是胸腺瘤最有效的治疗手段，随着现代技术的发展，人们甚至有可能完全切除浸润性胸腺瘤。如果需要，人们可以切除上腔静脉并进行重建、以及切除部分肺脏和胸膜。

对于Ⅰ期患者没有必要进行辅助治疗。而对于其他分期的患者，术后都有必要进行抗肿瘤治疗。对于残留或没残留肿瘤的局部性疾病，都推荐进行分割为20～30次，总量为50～60Gy的放疗治疗过程通常使用直线加速器进行前野和双斜野照射，以期减少对正常肺和脊髓的损伤

目前的研究报道的病例数还不足够大，并不能显示辅助治疗对患者预后的显著性改善。根治性切除浸润性胸腺瘤后，患者的5年和10年生存率分别为80%和73%。相对应的，如果进行次全切除后辅以放疗时，患者的5年和10年生存率分别为59%和54%。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期患者的复发率分别为3%、13%、27%和54%。

胸腺瘤切除后30%～50%的患者的副肿瘤症状，例如重症肌无力会有所缓解。对于持续存在肌无力症状的患者，有必要应用抗胆碱药物和／或免疫抑制剂。

对于复发和转移的胸腺瘤患者有必要进行系统的全身治疗。虽然目前这方面的报道较少，但用的药物包括顺铂、阿霉素和环磷酰胺。联合化疗的有效率为50%～70%。有效率相对高的药物已经开始在辅助治疗中进行Ⅱ期临床研究，而且在术前和放疗前的新辅助化疗中也取得了较好的结果。

总结

胸腺瘤目前的标准治疗方案为根治性外科手术。单独进行完全切除对于Ⅰ期患者是足够的。对于有明确或可疑周围浸润的局部胸腺瘤患者应当进行辅助治疗。对于出现局部进展、复发或远处播散的患者应当应用包括可的松在内的联合化疗。建议应用顺铂为主的化疗药物。

推荐阅读

1. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trial. *British Medical Journal* 311, 899–909.
2. Goldie, J.H., Goldman, A.J., and Gudanuskas, G.A. (1982) Rationale for the use of alternating non-cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* **66**, 439–49.
3. Gregor, A., Cull, A., Stephens, R.J. *et al.* (1997) Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* **33**: **11**, 1752–8.
4. Healy, E.A. and Abner, A. (1995) Thoracic and cranial radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer. *Chest* **107**, 249S–54S.
5. Pignon, J.P., Arriagada, R., Ihde, D.C. *et al.* (1992) A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Eng J Med* **327**, **1618–24**.
6. Steward, W.P., Von Pawel, J., Gatzemeier, U. *et al.* (1998) Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small cell lung cancer: a prospective randomised study of 300 patients. *J Clin Oncol* **16**, 642–50.
7. Sugarbaker, D.J. and Garcia, J.P. (1997) Multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Chest* **112 (Suppl)**, 272S–5S.

（吴　楠　陈晋峰译　杨跃校）

第 17 章　乳　腺　癌

流行病学　230
乳腺癌遗传学　232
病理学　233
预后因子　234
乳腺癌筛查　235
乳腺癌——表现与分期　238
非浸润性乳腺癌的处理　239
早期乳腺癌的处理　240
局部进展期乳腺癌的处理　243
转移性乳腺癌的处理　243
乳腺癌的预防　244

人们已对这种妇女中发生的最常见实体肿瘤付出许多努力。有关乳腺癌的研究已回报给我们肿瘤实践中许多方面的经验教训。

- 人群筛查
- 医学遗传学
- 辅助治疗
- Meta分析
- 临床指南

现在这种努力的成效显著，乳腺癌死亡已在最近 10 年里下降。

流行病学

- 欧洲最常见的女性肿瘤（每年 200 000 例）
- 占全部恶性肿瘤的 20%
- 发病率正在以每年 1%的速度增加

- 在低风险人群中的增长率正在增加
- 在美国终生危险因子为 1/10
- 乳腺癌风险与人口平均收入相关
- 西欧和美国的死亡率为每 150 000女性中 15～25 人
- 英国每年新诊断乳腺癌 35 000 例，每年死亡乳腺癌患者 14 000 例
- 英国乳腺癌死亡率在全世界最高
- 英国乳腺癌死亡率最近下降 20%

流行病研究已明确若干乳腺癌危险因子：

- 年龄：乳腺癌在 20 岁前非常罕见，在 30岁前也很少。乳腺癌的发病率每 10 年增长 1 倍直至绝经，绝经时增长率减慢，在某些国家则趋于稳定
- 地理：不同国家间的发病率表现出 7 倍的差异，远东最低。来自低发病率国家的移民在 2代以内继续保持着本国的发病风险
- 初潮年龄和绝经年龄：初潮早和绝经晚增加患病风险。 35 岁前切除卵巢降低 60%的乳腺癌风险，55 岁后绝经使患病风险加倍
- 首次妊娠年龄：未育和高龄首次妊娠增加患病风险。 30 岁首次妊娠的女性与 20岁前首次妊娠的女性相比乳腺癌风险增加 1倍
- 家族史：遗传因素可导致大约 10%的乳腺癌
- 外源性雌激素：首次妊娠前口服避孕药多于 4 年可增加绝经前乳腺癌风险。在激素替代治疗中应用雌激素 10～15 年与乳腺癌发病增加相关
- 饮食：摄入高脂肪饮食、肥胖和酒精摄入与发病相关
- 良性乳腺疾病：既往因重度上皮非典型增生手术治疗与发病风险增加 4倍相关
- 放疗：年青时接受电离辐射，如：霍奇金病治疗。乳腺 X 线照相筛查与乳腺癌的死亡下降相关，但是筛查对年轻女性的效果尚不确定

男性乳腺癌少见（占全部男性恶性肿瘤的 0.7%），发病高峰较女性晚 10 年。男性乳癌可能与 Klinefelter 综合征相关。

乳腺癌遗传学

据估计5%～10%的女性乳腺癌归因于*BRCA1*或*BRCA2*的遗传变异。携带两种变异基因之一的女性乳腺癌终生风险升高，70岁时可以达到87% 携带者往往在40岁前存在患绝经前乳腺癌的特别风险并且存在发生卵巢癌的相关风险,主要是*BRCA1*。男性携带者有患前列腺癌的风险。某些种族存在着携带这些变异基因的特别风险,据估计约2%的美国德裔犹太人可能携带这些基因。

其他基因对于家族性乳腺癌的作用相对较轻。据推测AT杂合子存在乳腺癌的风险，但这一点仍未被证明。乳腺癌可存在*PTEN*突变（见于Cowden病）、*MSH1*或*MSH2*突变（见于HNPCC）和*p53*突变（见于Li Fraumeni综合征）

遗传性乳腺癌的处理在本质上与非遗传性乳腺癌相同。目前尚不清楚如何来处理这些家族中的无症状女性成员。指南建议以下参考方法，去医学遗传门诊咨询以得到有关患病风险的建议，可考虑检查*BRCA1*或*BRCA2*突变；指南同时还推荐适当的进一步治疗。目前这些女性可能的选择如下：

- 预防性手术：双侧皮下乳腺切除可降低这些女性中乳腺癌的发生率。但是对于生存的所用尚不明确
- 筛查：尚未证实对这种方法有益。尚不确定首次检查的年龄、检查的频率以及频繁乳腺照相的危险及价值
- 乳腺癌预防试验

表17.1 建议进行乳腺癌家族门诊的标准

- 母亲或姐妹在40岁前患乳腺癌
- 母亲或姐妹在50岁前患乳腺癌，同时其他的母系亲属在65岁前患有乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌或肉瘤
- 母亲或姐妹在50～65岁时发生乳腺癌，同时其他的母系亲属在50岁前患乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌或肉瘤
- 母亲或姐妹患双原发癌，即乳腺癌加上卵巢癌、子宫内膜癌、结肠癌或肉瘤中的任一种，而其中至少1种出现在50岁前，乳腺癌要在65岁前
- 阳性乳腺癌家族史——家族内的同一血统成员在任何年龄出现4例以上的乳腺癌或卵巢癌

续表

- 父亲或母亲在 50 岁前出现结直肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌或肉瘤，至少 1 位一级亲属在 50岁前患乳腺癌
- 父系的近亲属内出现 2 例以上的乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌或肉瘤，其中至少 1 例发生在 50 岁前

病理学

乳腺癌在左侧乳腺更常见，并且大约 50%位于外上象限。最常见的病理类型是导管癌。

导管原位癌

90%的乳腺癌来源于乳腺导管。它们起初表现为导管上皮的非典型增生，最终增生的细胞将充满和阻塞导管。只要肿瘤局限在导管基底膜的限制之内都分类为导管原位癌（ductal carcinoma in situ，DCIS）。局限性的 DCIS 是触摸不到的，但常常可在乳腺照相中表现为微小的钙化区。并非所有 DCIS 都不可避免的继续进展，但是发展为浸润性癌的可能性为 30%～50%。

小叶原位癌

这些浸润前的病变不仅存在着发生同侧浸润性癌的风险，也存在着发生对侧乳腺癌的风险。他们的典型表现既不可触及又不表现为微小钙化。

浸润性导管癌

此类型占据乳腺癌的 75%。恶性细胞与纤维间质交织在一起，间质在硬癌时可非常致密。肿瘤穿透乳腺组织侵入淋巴管和血管腔，从而获得进入局部淋巴结（腋窝淋巴结，内乳较少见）和全身血液循环的能力。

肿瘤的组织分级从三个方面评定：腺管形成、核异型性和分裂像。分级可以预测肿瘤的生物学行为。雌激素和孕激素受体状态主要通过免疫组化来评定其他生物学指标（如： c-erbB2）对预测预后以及指导治疗可能有用。

特殊类型导管癌

现已明确许多病理类型预后相对较好。即：髓样癌、小管癌和粘液癌。乳腺 Paget 病是来自大乳管的导管癌，伴有乳头和乳晕皮肤浸润。

浸润性小叶癌

小叶癌占乳腺癌的 5%～10%。约 20%出现对侧乳腺癌。

表 17.2 乳腺恶性肿瘤组织类型

乳腺恶性肿瘤组织类型
• 浸润性导管癌
非特殊型
伴随其他类型
髓样癌
粘液癌
Paget 病
• 浸润性小叶癌
• 导管小叶混合癌
• 肉瘤（多种类型）
• 淋巴瘤
• 转移癌（如乳腺癌和小细胞肺癌）

预后因子

乳腺癌确诊后的生存依赖于以下因素：

- 根除原发癌
- 局域病变，特别是腋窝淋巴结和／或内乳淋巴结
- 任何全身转移

后者决定着绝大多数女性的预后。并且与许多公认的预后因子相关：

- 肿瘤直径
- 转移的腋淋巴结数

- 肿瘤分级
- 雌激素受体状态

其他生物学因素的意义尚待研究，如： c-erbB2、血管生成标志物和组织蛋白酶 D 等。

乳腺癌筛查

近 30 年进行过至少 7 次随机对照乳腺 X 线照相筛查试验。纽约 HIP 研究及瑞典 Two Counties研究均发现在进行乳腺 X 线照相筛查的 50 岁以上人群中死亡率下降 30%。对所有已发表的试验进行的 Meta分析确认了筛查对 50 岁以上人群的显著益处。

迄今为止所有已发表试验没有发现筛查对 50 岁以下人群的死亡率有意义。虽然 2 例 Meta 分析报道死亡率下降 14%，但并不显著。对 50岁以下人群进行的筛查仍存在争论。英国目前有一项试验正在募征 200 000妇女以解决此问题。

影像特征

筛查该病的目的是为了在发生淋巴或血行播散前明确非浸润性或浸润性病变。目前尚未有证据说明简单的乳房自检是一种有效的乳腺癌筛查方法 X线乳腺照相是最敏感的乳腺癌检测方法，也最特异。一旦乳腺组织萎缩（如发生绝经），乳房照相就是最敏感的。对于乳腺致密的女性，即以腺体组织为主或仅残留间质组织的，此方法敏感性下降。

对不能触及的灶状异常可行乳腺超声检查。远距离透照摄影（乳腺红外扫描）敏感性及特异性都不高。应用增强 MRI是一种非常敏感的技术，但是报道的特异性不尽相同。

乳房 X 线照相技术

将乳房加压展平乳房，以减少移动、重影和放射剂量。相同的组织厚度可以提高成像的质量和对比度。低能量放射线穿透乳房后产生高对比度的影像。目前通过 X线片记录影像，但将来会通过数字方法记录，并在高分辨率的计算机屏幕上显示。

每侧乳房进行两个角度的检查，一个在外斜位，斜行对角穿过胸壁，另一个在轴位。7%的某些女性感到这种检查非常疼痛，大部分的女性会感到不适。乳房的挤压仅持续数秒。

表 17.3 转诊乳腺门诊的指征

• 筛查发现乳腺癌
• 乳腺肿块
——任何新的肿块
——已存在结节内的新肿物
——月经后出现的不对称结节
——脓肿或炎症经抗生素治疗后未缓解
——持续性或复发性囊肿
• 疼痛
——伴随肿块
——疼痛难以处理并干扰患者生活，简单处理无效（乳罩、单纯止痛剂和节制咖啡因）
——绝经后女性单侧持续疼痛
• 乳头溢液
——大于 50 岁的任何女性
——血性溢液、持续性单导管或双侧溢液足以沾染衣物的年轻女性
• 乳头回缩、变形或湿疹
• 乳房皮肤外形改变

放射剂量

每次检查应用约 2mGy的低剂量照射。绝经后人群的放射风险是在经过 10 年的潜伏期后接受筛查的每 1 000 000 人中额外增加 1～2名癌症患者，但在小于 30 岁的人群放射风险更高。乳腺接受的剂量大约是胸部 X 线检查的 5 倍。

英国乳腺筛查计划的组织

在英国，50～64 岁的女性会通过他们的全科医师收到邀请，每 3年前往乳腺筛查中心或流动检查车来进行一次乳腺照相检查。64岁后的女性可以自行决定每 3 年的检查。人们认为 64岁

以上的人群不太可能接受筛查，但在欧洲筛查计划中这一点并未得到证实。在将来65～69岁的人群会被正式邀请参加筛查计划，因为这一年龄的人群内存在较高的癌症肿瘤发生率。小于50岁的人群不会被邀请参加筛查，直到英国CCCR年龄试验，即对40～49岁人群的筛查试验完成。

乳房X线片由专门的放射学家进行阅片。如果发现可疑异常，该女性将被召回到乳腺筛查中心的评估门诊。在这次回访中将进行详细的临床检查，包括进一步X线检查和超声检查，如果适合还要进行细针细胞学或粗针活检。考虑乳腺癌诊断女性将即刻被推荐至乳腺外科医生，并将得到合适的治疗。

平均72%的女性接受该邀请并进行了筛查，大约5%的女性会被召回进行进一步的检查，在每1 000名筛查女性中发现5名癌症患者。

英国计划的质量通过对筛查各个方面的规律性检查得到严格监控。乳腺筛查中心的数据也同中心内的个人一样每年接受检查。

间期癌

该类癌是指发生在2次筛查过程之间的癌。他们往往属于5种类型：

- 真性间期癌：在前一次筛查的乳腺照相中未出现，而在3年的筛查间期中出现癌症
- 假阴性：病变在前一次筛查的乳腺照相中出现
- 技术性：由于位置原因肿瘤未表现在胶片上
- 隐性乳房照相性：在诊断时或在筛查乳房照片上癌症不可见
- 不可分类性：诊断时未进行乳房照相

在筛查后的第一个2年内每10 000筛查女性中大约发生12例间期癌。而在第3年有13例间期癌发生。

单视角和双视角筛查

英国国家卫生中心乳腺筛查计划最初得到资助进行每侧乳房的单视角X线检查（外斜位）。一项对比单视角和双视角乳房照相的大型试验表明，双视角乳房照相比单视角乳房照相增加24%的检出率。

所有第一次参加筛查的女性都进行双视角的照相，并且鼓励

筛查中心对所有的妇女进行双视角的乳房照相。而进行第二个视角检查的增加剂量非常低。

乳房照相的频率

许多欧洲国家提供每 2年1次的筛查，然而英国中心目前资助进行每 3 年 1 次的筛查 目前英国有正在进行的着眼于筛查频率问题的大型试验。尽管每 2年筛查 1 次几乎肯定增加癌症的检出．但是与更频繁筛查相关的巨大费用或许会超过多带来的益处。

高危人群的筛查

推荐考虑有明显乳腺癌家族史的妇女进行遗传学咨询。如果她们有大于 16%的风险，推荐进行乳房照相检查。对 40～50岁女性筛查数据的 Meta 分析表明乳房照相并未带来明显的益处。目前执行一年一度的乳房照相并系统收集数据。医学研究理事会已经资助一项多中心试验以决定 MRI 在检测无症状性乳腺癌上的地位 *BRCA1*、*BRCA2* 或 *p53* 基因携带者女性或有 50%的可能性是基因携带者的女性正被征集进入这个每年进行核磁和乳房照相的试验中。

筛查检测乳腺癌的特征

乳腺癌筛查的预期结果是降低乳腺癌的死亡率，筛查检测乳腺癌的病理学特征与有症状女性相比可以反映早期疾病。这一点已在许多的试验中得到确证：

- 10%～20%的筛查检测乳腺癌是非浸润性癌
- 大于 30%的浸润癌直径小于 10mm
- 少于 20%的癌是 3 级肿瘤
- 70%～80%的患者淋巴结阴性

乳腺癌—— 表现与分期

诊断乳腺癌可通过“三步评估法”：

- 临床体检
- 双侧乳房 X 线照相
- 细针针吸细胞学穿刺或空心针穿刺活检

这种联合评估法具有 90% 以上的灵敏性和特异性。腋窝的

分期需要使用外科方法。除了局部进展期乳腺癌、有转移癌的症状或生化检查异常外，未发现胸部 X线片、CT扫描和同位素骨扫描等检查进行分期具有好处。TNM 分期系统是常用的方法。

表 17.4　TNM　分期系统

Tis	原位癌、非浸润性导管癌或不伴肿瘤的乳头 Paget 病
T0	原发肿瘤未查出
T1	肿瘤<2cm
T2	肿瘤>2cm 但<5cm
T3	肿瘤>5cm
T4	不论肿瘤大小，侵犯胸壁或皮肤
T4a	仅与胸壁固定
T4b	皮肤水肿、浸润或溃疡
	同侧卫星结节
T4c	同时有 a 和 b 的表现
Nx	不能评估局域淋巴结的情况
N0	没有局域淋巴结转移
N1	活动性同侧腋窝淋巴结转移
N2	固定的同侧腋窝淋巴结转移
N3	同侧内乳淋巴结转移

非浸润性乳腺癌的处理

尽管广泛的浸润性疾病前期可能会表现为肿块或乳腺组织增厚，DCIS 和小叶原位癌极少会有症状。

治疗选择

- 单纯乳腺切除术——治愈率 95%
  ——极少复发，复发是由于有微浸润癌
  ——不必行腋窝清扫
- 扩大切除——5 年复发率 30%

- 扩大切除十放疗——5 年复发率 15％

LCIS的处理有争议；双侧乳腺 LCIS切除应该予以密切观察。少数外科医生主张双侧皮下乳腺切除术并即刻乳腺重建。

早期乳腺癌的处理

早期乳腺癌的定义是可以被完整切除的，也就是 T1～3 和 N0～1 的肿瘤。处理措施包括：

- 乳腺和腋窝的治疗
- 病理分期指导辅助治疗
- 辅助治疗——内分泌治疗、化学治疗和放射治疗
- 随访

乳腺外科治疗

不论是局部扩大切除还是全乳切除，所有病人都要将原发肿瘤切除。Halsted乳腺癌根治术是 20世纪上半叶最为广泛采用的乳腺癌手术，但已逐渐被各种切除范围较小的手术所代替。

全乳切除加腋窝淋巴结清扫是一种破坏性较小的手术，它保留了胸大肌及其神经血管束起源于 20 世纪 70 年代初的象限切除术是一种保留乳腺的手术，要求切除原发肿瘤和周围 2cm 的正常乳腺组织肿物切除术则是切除肿块和有限的正常组织（1cm）.

对比保乳手术加放疗和全乳切除术的随机试验，两者显示出相似的局部控制率和生存率。保乳治疗对于多发病灶和大肿瘤小乳房的妇女并不都适合。一些病人宁愿选择全乳切除，不少是为了避免做放疗。不论哪种治疗，10年后的局部复发率都应小于10％

乳房重建可在切除肿瘤手术时进行或延后进行——TRAM肌皮瓣、背阔肌瓣和假体植入各有所长。

腋窝的治疗

- 临床评估不准确
- 30％的转移淋巴结不能触及
- 外科治疗——腋窝淋巴结取样（＞4 个淋巴结)(诊断性）
  ——腋窝 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 级淋巴结清扫（治疗性）；并发症为淋巴水肿和上肢疼痛

——前哨淋巴结活检：

——摘除第一站淋巴结

——英国试验正在进行

——使用蓝染料或^{99M}Tc 标记的胶体

——前哨淋巴结阴性者免除腋清扫

局部放疗

乳腺照射可以使保乳术后 10 年的局部复发风险从 30%降到 10% 以下。典型的治疗方案是全乳切线野照射， 25 次共 50Gy（或相等的剂量分割方案），要注意最大限度减少肺和心脏的受照量。尽管常用电子线或^{192}Ir植入对瘤床追加照射 10～15Gy ，但它的好处尚未证明。

- 旧技术——心脏副作用
- 新技术——安全
  ——可能提高生存
- 腋窝照射——如行腋清扫则无必要
- 腋窝放疗可能引起淋巴水肿或上臂神经病变

辅助全身治疗

接受局部治疗保持无瘤的乳腺癌病人最终仍会复发并死于明显的转移。现在的理论把这归咎于隐藏在远处器官的微转移，这些微转移在第一次手术时就已存在。隐性转移存在的风险在那些肿瘤小和淋巴结阴性的病例中较小，而随肿瘤大小和淋巴结转移个数的增加而增加。

已有多个试验检验全身治疗（包括内分泌治疗或化疗或二者皆有）对可手术乳腺癌患者生存的影响。这些患者的局部肿瘤已被有效切除了，全身治疗的基础是减少或去除患者的微转移灶。1992 年，早期乳腺癌试验协作组总结了关于包括 75 000例早期乳腺癌的 133个随机试验[1~3]。它具有重大的影响，奠定了辅助治疗的基础，该总结最近的更新是在 1998 年。

辅助内分泌治疗

- 60%的乳腺癌雌激素受体阳性
- 卵巢切除术——提高年龄小于 50 岁妇女的生存
  ——导致心血管疾病和骨质疏松
- 他莫昔芬——提高 ER 阳性乳腺癌病人的总生存率

——对绝经前和绝经后病人均有效

——对 ER 阴性者无益

——每天 20mg，连用 5 年

——淋巴结阳性者的 10 年生存率提高 11%

——淋巴结阴性者的 10 年生存率提高 5%

——降低对侧乳腺癌的发病风险

- 他莫昔芬的副作用——停经症状、血栓性疾病和增加子宫内膜癌的发病风险

辅助化疗

- 联合化疗可降低复发和死亡率——10 年生存率绝对获益：50 岁以下者 7%～11%，50 岁以上者 2%～3%
- 大多数试验使用 CMF 方案（环磷酰胺、丝裂霉素和氟尿嘧啶）
- 含蒽环类的方案可能更好
- 对于大多数淋巴结阳性的乳腺癌和中度风险的淋巴结阴性的乳腺癌（ER 阴性，细胞学分级 3 级），可以通过 www.adjuvantonline.com 评估不同患者的受益

Nottingham 预后指数

Nottingham 预后指数（Nottingham prognostic index，NPI）这个简单的工具通常用来预测早期乳腺癌出现全身转移的风险。

NPI＝（0.2×肿瘤大小）＋（细胞学分级 1～3 级）＋（淋巴结评分 1～3）

淋巴结评分 1＝淋巴结阴性，2＝阳性淋巴结<3 个，3＝>3 个淋巴结阳性

NPI<3.41 预后好

NPI 3.41～5.4　中等预后

NPI >5.4 预后差

新辅助治疗

对可手术的乳腺癌给予早期化疗或内分泌治疗，并能评价治疗反应；这是辅助治疗无法做到的。新辅助治疗的缺点是延迟了局部外科治疗，并在缺乏病理分期的情况下有过度化疗的风险（如绝经后、ER 阳性和淋巴结阴性者)。

大型随机试验 NSABP-B18 对比了术前和术后化疗（阿霉素

和环磷酰胺），发现二者的生存没有差别。新辅助治疗可使原发肿瘤降期，使一些本来要做全乳切除的病人可以做保留乳房的手术。

局部进展期乳腺癌的处理

局部进展期乳腺癌的定义是有皮肤或胸壁浸润或腋下有固定的淋巴结。这些病人出现转移的可能性大（>70%）但长期生存仍有可能，中位生存期超过 2年。

对于保障这些妇女的生活质量最重要的是局部肿瘤的控制和防止播散。联合全身性治疗和放疗是常用的方案。这类病人许多是老年人且经常是进展缓慢的 ER 阳性疾病，对内分泌治疗如他莫昔芬、芳香化酶抑制剂或孕激素有反应。对于年轻病人，尤其是“炎性乳癌”，化疗是首选。对全身治疗反应较好的病人，外科治疗是可行的。

转移性乳腺癌的处理

- 姑息性治疗为目的
- 5 年生存率 20%
- ER 阳性的骨转移常进展缓慢，生存延长
- ER 阳性的内脏转移预后较差
- 常见播散部位——肺、肝、骨、脑和皮肤
- 少见播散部位——腹膜(小叶癌)、脉络膜和垂体

内分泌治疗

他莫昔芬、卵巢切除术、孕激素或芳香化酶抑制剂治疗进展期疾病的客观缓解率是 30%，对于 ER 阳性肿瘤则为 50%～60%。内分泌治疗缓解后又进展者，25%对二线治疗有反应，10%～15% 对第 3 种治疗药物有反应。绝经前 ER 阳性的转移性乳腺癌患者最好用果丝瑞宁加他莫昔芬治疗，较单用其中之一为佳。

化疗

进展期乳腺癌对化疗中度敏感。有效的药物包括：

- 蒽环类（阿霉素和表阿霉素）

- 烷化剂（环磷酰胺）
- 抗代谢药（氟尿嘧啶、卡培他滨和甲氨蝶呤）
- 紫杉烷（泰索帝和紫杉醇）
- 长春碱类（长春烯碱）

联合方案如 FAC （氟尿嘧啶，阿霉素和环磷酰胺）的反应率为 40%～60% 中位至进展时间为 8个月左右。尽管这种联合方案存在毒性（脱发、恶心、粘膜炎、乏力和骨髓抑制），但由于患者对治疗有反应，生活质量得以提高

25%～50%的患者对含紫杉烷的二线化疗方案有反应，最近的研究正在评价将蒽环类和紫杉烷联合这一有前途的方案作为一线化疗方案。尽管Ⅱ期研究提示大剂量化疗可使转移性乳腺癌获得较长时间缓解，但并未证明这种治疗能带来生存上的好处。

免疫治疗

25%～30%的乳腺癌 HER 2 （一种生长因子受体，与预后差有关）过表达司徒曼布（单克隆抗体）是一种对抗 HER 2 的重组单克隆抗体。这种药物用于治疗 HER 2 阳性的进展期乳腺癌，既可使用单药也可联合化疗。然而由于有心脏毒性，禁忌与蒽环类药物联合。

放射治疗

对于转移癌造成的骨痛、软组织转移癌和播散部位如脑和脉络膜，低剂量放疗是有效的姑息性治疗手段。

双磷酸盐

这种药物是恶性高钙血症的主要治疗手段。另外它可治愈一些溶骨性转移。长期的双磷酸盐治疗乳腺癌骨转移可以减少溶骨，缓解骨痛，防止高钙血症和骨折。最近的数据提示预防性使用该药治疗可以防止高危早期乳腺癌出现骨转移。

乳腺癌的预防

三项有关他莫昔芬预防高危妇女乳腺癌研究的初步结果存在争论一项美国的研究提示他莫昔芬能够显著降低乳腺癌的发病，而英国和意大利的研究却未能证明这一点。每项研究的入组妇女各有不同，美国研究的结果呈阳性可能是由于老年妇女占优

势（他莫昔芬对老年妇女可能更有效）。

维甲酰酚胺是维甲酸的衍生物，它能够降低绝经妇女的对侧和同侧的乳腺癌发病风险，因此是化学预防乳腺癌的很好的候选药物。其他药物如雷洛昔芬也有前景。

参考文献

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1992) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy—Parts I and II. *Lancet* 339, 1–15, 71–85.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 351, 1451–67.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 352, 930–42.

（范照青　范　铁译　季加孚　步召德校）

第 18 章　结直肠癌

引言　246
结直肠癌——手术　247
结直肠癌的辅助化疗　248
进展期结直肠癌的化疗　251
结直肠癌的放疗　254
推荐阅读　255

引言

结直肠癌在全世界是第 4 位常见的恶性肿瘤。每年有大约 670 000 人罹患此病。它在男性和女性的发病没有差异，在发达国家中更常见，特别是在美国、欧洲和澳大利亚。

移民研究显示，种族和人种差异暗示着环境因素（可能是饮食）在该病的病因学中起着重要的作用。一些有明显遗传素质的综合征被描述，比如家族性腺瘤性息肉病（familial adenomatous polyposis，FAP）和遗传性非息肉病性结肠癌（hereditary non-polyposis colon cancer，HNPCC），但是这些疾病所占数量很小（<8%）。

虽然左半结肠癌更常见，但是在过去的 20 年中近端结肠癌症的发生稳定增长。

结直肠癌几乎都是腺癌。肿瘤通常以息肉样肿块开始，之后趋向于侵入并穿透肠壁。在发展成播散性疾病之前常累及区域淋巴结。这个行为是结直肠癌所有分期系统的基础。在直肠癌中也有肿瘤侵入侧方直肠周围脂肪和淋巴结的倾向。

结直肠癌　　手术

引言

手术是结直肠癌治愈的主要手段。关于应该由谁来实施手术——普外科医生还是结直肠外科医生，是有相当大争议的。目前没有明确的答案，但是外科医生规范的操作可以使直肠癌患者得到更好的结果。

治愈性切除需要切除原发肿瘤和有正常组织包绕的淋巴引流区。

术前准备

在剖腹术之前应该明确肿瘤的精确定位、范围以及远处播散情况。结肠镜或直肠乙状结肠镜和气钡双重造影（肠梗阻或穿孔时禁忌）是必需的。通过 CT 和／或超声检查来检查肝脏；盆腔 CT 和腔内超声检查了解直肠癌侵犯深度和淋巴结情况。

直肠癌手术前需要考虑：

- 经肛门局部切除合适吗
- 如果打算行根治手术，能否保留括约肌
- 如果进行造口术，那么造口护理小组必须同病人见面，并且在造口时注意避开腰带线和皮肤皱褶
- 在选择手术方式时，特别是直肠癌，病人能够处理结肠造口或应付为了避免结肠造口而改变解剖结构所引起的排便习惯改变吗

围手术期应用抗生素和预防血栓是必要的。

原发灶切除的原则

可以使用术中超声肝扫描来检查局部解剖和远处转移情况。切除的范围，包括与淋巴引流相关的动脉和静脉、肠段和淋巴引流区被完整切除。如果实施吻合，在完成后不应有张力，确保一个好的肠腔和牢靠的对合。微创技术结肠癌手术仍然未被公认。

直肠癌

通过在系膜外层的平面中锐性解剖将直肠环形解剖出来，如

果要部分保留直肠，应该游离到肿瘤以下 3cm；如果做结肠肛管吻合或腹会阴切除（abdomino-perineal resection，APER）时应该游离到盆底。

如果进行肛肠吻合，切断直肠系膜及远端肠管，移除标本，然后进行吻合。可采用手工吻合，也可以采用经肛的圆形吻合器。如果要行 APER，那么应该环绕肛门做椭圆形切除；切除坐骨直肠脂肪和盆底肌肉以便标本可以完整地通过会阴。全直肠系膜切除被认为是必要的。

局部切除

大约 5%的直肠癌可以通过非根治性的经肛门手术而切除。这种手术方式特别适用于小的高分化低位后壁直肠癌，特别在病人不适合经腹手术时

用 Via a Parks 肛门牵引器，围绕肿瘤 1cm 边缘做一个环状标记。用电凝来切透直肠壁，切开直肠外脂肪。标本应该用软木固定，为病理医生作标记。如果可能，直肠切口应该缝合。如果病理医生报告肿瘤切除不完全，肿瘤穿透肠壁或低分化腺癌，那么只要病人状况合适，就应该通过根治手术来达到治愈性切除

一些不能通过 Park 法显露的病变可以通过一个特制的 4cm 长刚性双视野内镜以经肛内镜微创外科（transanal endoscopic microsurgery，TEM）的方式来局部切除

复发癌的手术治疗

局部复发最常发生于直肠癌，通常发生在肠腔外。如果调查研究显示复发灶是孤立的，有可能切除，应该考虑进一步手术治疗。切除应该包括残余直肠和其他盆腔器官，包括膀胱和／或子宫的切除。

既然有超过 30%的治愈机会，那么转移局限于肝脏的一叶或少于 4 个病灶可以成为切除的适应证。

结直肠癌的辅助化疗

基本原理

几乎半数治愈性切除的病人注定复发并且最终死于局部复发或远处转移。这归因于手术中残留的微转移灶。辅助化疗的目的

是根除这些微转移灶，从而防止将来的复发。

目前的化疗不能完全根除大的进展期转移性肠癌，然而它可以根除相当比例病人的微转移灶。鉴于结直肠癌发生率高，即使辅助化疗带来很小的益处，也可能在防止死亡和发病方面有重要影响。

提示

辅助化疗是一种降低危险因素的方法。治愈性手术之后应该考虑：

- 微转移的概率是多少
- 辅助治疗能否防止／推迟复发吗
- 副反应是什么
- 多学科组是必要的

在外科手术之后，通过检查原发癌的病理学特征来评价病人发生微转移的危险；最确切的是组织学分期（Ducks 或 Astler-Coller）。Ducks A 癌肿，即那些没有突破肠壁肌层的肿瘤，它们仅有 10% 的复发可能，并且辅助化疗被认为没有价值。Ducks C 癌肿，它们播散到邻近的淋巴结，有更高的危险（大约 50%）。有充分的证据证明这些危险可以通过辅助化疗来降低，这些化疗在大多数治疗中心被常规地应用，除非病人有明确的禁忌证。

Ducks B 癌肿突破了肠壁肌层，但没有播散到淋巴结，有大约 30%的中等复发危险。这些病人中辅助化疗的证据还不太明确。

原发肿瘤中的分子标记物可以预示肿瘤的侵袭性或决定化疗的敏感性；灵敏的 PCR 试验正在被用来发现血液、骨髓或其他组织中的微转移灶。

占肠癌近 40%的直肠癌存在一些特别需要考虑的问题。缺乏侧方屏障和盆腔手术难度的增加使局部复发成为一个特别难题。不论术前还是术后以盆腔为目标的放疗都减少了局部复发率。因此对于直肠癌的辅助治疗可能包括放疗和化疗，它们各自是以控制局部和全身的微转移为目标的。

治 疗

目前治疗结肠癌“国际标准的”辅助化疗制剂是通过静脉内推注氟尿嘧啶联合亚叶酸。2 个经常使用的方案，包括连续 5 天的治疗，每 4 周重复 1 次，或每周 1 天的治疗，2 种方案都要连

用 6个月。氟尿嘧啶干扰核苷合成，因而影响了分裂细胞中的DNA合成。它同时也影响了 RNA。亚叶酸的加入增强了氟尿嘧啶抑制 DNA 作用，并且延长了它的作用时间。

通过这些标准方案给予氟尿嘧啶减少了 1/4的死亡风险。对于一个 Dukes C 分期的结肠癌病人，绝对获益可能超过 10%，但对于一个肿瘤分期更早的病人，在手术之后已经处于低风险，辅助化疗的绝对获益可能小得多。

氟尿嘧啶也是放射增敏剂。对于直肠癌病人，术前或术后盆腔放疗，有时同时给予化疗来利用这个效应。

副反应

病人之间差别很大。对于大多数病人，副反应应该是容易耐受的，并且可以进行包括工作在内的正常活动。即使在老年人中治疗也是可行的。

副反应：

- 毛发脱落和呕吐
- 口腔粘膜炎
- 腹泻
- 乏力

罕见的氟尿嘧啶副反应包括：

- 手掌和脚底的红、痛
- 面部的光过敏
- 眼、鼻刺激
- 骨髓抑制
- 心脏毒性（心绞痛、心梗或心律失常）
- 小脑综合征（共济失调、语音模糊和眼球震颤）

一些病人可能也经历了辅助化疗引起的有害的心理和社会影响：

- “病人”身份的延长
- 忧虑或消沉的感觉
- 丧失热情
- 家庭关系紧张

治疗新技术

通过对进展期结直肠癌病人的研究，我们知道有更有效的输入氟尿嘧啶的方法，包括以连续的或间歇的方式从静脉内输入更

高剂量。随机试验正在评价这些方法作为辅助治疗是否是有价值的。

新的细胞毒性制剂不断出现，最有前途的一些制剂是：

- 伊立替康（通过干扰细胞核的拓扑异构酶-Ⅰ来起作用的一种药物）
- 奥沙利铂（与 DNA 形成共价的结合物）

进展期结直肠癌的化疗

进展期结直肠癌被定义为不能进行治愈性切除的疾病。这主要是通过转移性疾病来说明。这可能是诊断方面的特征（255 例之多）或更通常是疾病复发的表现。最多见的转移部位是肝脏。这个分期中的疾病预后很差，并且尽管通过现代化疗制剂的应用已经适当延长生存期，但在大多数病例中治疗的目的仍是姑息性。未经治疗的病人中位生存时间是 6 个月。大多数病例的治疗是以化疗为基础的，但这并不排除联合其他治疗方式的应用，比如局部放疗或针对于肝转移的消融技术。在过去几年中，一些新药物已经使疾病的治疗发生了引人注目的变化。这些药物最终很可能会在疾病的辅助治疗中发挥作用。

有小部分所谓的微转移病例，换句话说，也就是指那些有切除可能或在化疗后即体积较小有切除可能（降期）的病例。因为这部分病人有可能通过手术切除治愈疾病，所以应该将这部分病人区分出来，并采用多学科治疗。

化疗时间选择

一些研究强调了尽早治疗的必要性。相反，进展期病人，特别是如果出现因肝脏侵袭引起的黄疸，治疗效果就很差。大多数试验项目拒绝接纳这些病人治疗，因为他们预后很差。

一线化疗

氟尿嘧啶 仍然是最广泛使用的单药制剂。对于这个药物的最佳剂量和时序并没有一致的意见。然而，大多数权威现在接受了输注方式毒性小而效果好的结果。通过同时使用亚叶酸（甲酰四氢叶酸）产生的生化调节看起来也提高了有效率，但是试验还没能让人信服地证明这个方案提高了总生存率。对于联合 FU/LV方案，10％～50％有效率已经被提出来。不同的方案

已经能够证明大约延长了超过 6 个月的生存时间。不同的方案在毒性反应上不同，并且延长的输注方式导致更多的腹泻和手-足综合征

奥沙利铂　是一种能在结直肠癌中起作用的铂的类似物。和氟嘧啶的协同作用已经在临床试验中被证明。 SFU 为基础的方案对于没有奥沙利铂的相同方案的对照研究已经明确了在一些也显示出生存益处的研究所得到的更好的效果。这些研究的一个显著特征是许多病人联合治疗达到降期，并且通过手术达到了长时间的无病生存。即使没有预期的研究，这个联合方案也经常被用于带有微转移灶的病人中。

伊立替康　是一种拓扑异构酶抑制剂。后者负责 DNA 解链过程的一部分，并且通常在结直肠癌中过表达。此药物在一线和二线治疗中显示出了活性。在一线联合 FU/FA 的试验中确认可以提高有效率和总体生存，因而这个联合方案（IFL，Saltz）成为了一种公认的标准治疗。然而，联合用药有可能引起严重的毒性反应，比如腹泻和中性粒细胞减少症。结果目前对于进展期结直肠癌的治疗没有一致的最佳的方案。

吉西他滨　是一种口服的氟尿嘧啶的前体药物。它在肿瘤组织中通过胸苷磷酸化酶代谢为氟尿嘧啶。这种酶在人类肿瘤中已经显示出增高表现，并且接受放疗、紫杉烷类和一些其他的细胞毒制剂的治疗时，它的表达可能也增高。临床试验中吉西他滨在乳腺癌和结直肠癌中显示出了活性。在进展期结直肠癌中它显示出高于氟尿嘧啶的有效率和相等的生存率。口服制剂代替氟尿嘧啶输注制剂给病人带来的便利是一个重要因素。少量的吉西他滨联合伊立替康和奥沙利铂的研究显示出有利的结果，并且更大量的研究现在正在进行。

虽然其他的口服氟嘧啶已经被发展出来，但没有一种像吉西他滨这样应用得如此广泛。

以上所列药物的联合应用已经在大宗病例的临床试验中证实，一致认为，联合化疗有效率更高，但某些病人主观方面的毒性增加。鉴于多数病例治疗的姑息性，由此引出一些重要问题。

哪种联合用药是最好的？

按什么顺序给药？

最适宜的治疗持续时间？

连续或间断给药？

这些和其他的问题将构成在未来某个时刻到来的这个领域中的临床研究的基础。

表 18.1 进展期结直肠癌的一线治疗中经常使用的药物制剂

制剂	操作	氟尿嘧啶	四氢叶酸	持续时间	间隔
Mayo	推注	425mg/m^2	20mg/m^2	5 天一次	4～5 周
DeGramont	推注/滴注	400mg/m^2 推注，8g/m^2,46 小时	200mg/m^2	2 天	2 周
Lokich	连续滴注	300mg/m^2，每天	—	8～12 周	—
Tomudex	推注	3mg/m^2	—	15 分钟	3 周

表 18.2 进展期结直肠癌的一线治疗中经常使用的药物制剂的毒性

	Mayo	DeGramont	Lokich	Tomudex
恶心/呕吐	+	+	+	+
腹泻	+++	+	+	
粘膜炎	+++	+	+	+
骨髓抑制	++	+	+	+
秃头症	±	—	—	—
手/足综合征	—	—	++	—

二线化疗

伊立替康 是第一个在应用氟尿嘧啶之后复发或在治疗同时病情进展的病人中显示出真正效果的药物。试验确定了优越性。

奥沙利铂 在二线用药中没有被作为一种单药来进行广泛地测试。但是如果病人应用氟尿嘧啶已经失效了，那么在方案中增

加奥沙利铂是有希望的。

得自于一线治疗阶段的这些制剂的最佳用药顺序仍不清楚。

新的细胞毒制剂

阿瓦斯丁（贝伐单抗）是一种作用于血管内皮（细胞）生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF ）的抗血管生成复合物。最近的联合应用 IFI 的随机试验显示出更高的生存率。在不久的将来者用药物几乎肯定被美国批准应用。

艾比特斯（西妥昔单抗）是作用于上皮生长因子受体的单克隆抗体。这个生长因子路径在结直肠癌中已经显示出重要性，并且它的表达和极差的预后相关。这种药物即在单药应用中又在和细胞毒药物的联合应用中显示出作用。看起来它在不久的将来将被应用到结直肠癌的治疗中。

COX2抑制剂　已经显示出减少了结肠息肉的发生，并且导致一些良性病变的衰退。最近在进行中的研究确定这些制剂是否能够改变肿瘤形成的进程。

结直肠癌的放疗

在大多数情况下结直肠癌的放疗限于姑息治疗。它被用于疼痛性骨转移，其次皮肤转移，以及偶尔用于侵袭到周围器官的肿瘤。结肠的蠕动使它不适合进行放疗。

相反，直肠是不移动的，并且固定在盆腔中，因此适合于放疗。放疗已经被应用于疾病的术前和术后治疗。

在术前治疗中，有一组固定的大肿瘤的病人 10%～15%)，病变不可切除。仅有一半的病人将有远处转移。50～60Gy 总剂量的 5 周放疗后，可切除的转化率为 35%～75%。虽然仍不知道这种治疗方式的明确益处（或没有益处），但是这组病人也经常结合化疗。即使那些在治疗前肿瘤就可切除的病人，直肠癌放疗的成功应用也是有帮助的。

- 直肠癌的局部复发占到病人的一半
- 13 个临床试验比较了单纯手术和手术加放疗
- 不一致的数据显示局部复发减少
- 生存率无变化
- 术后 4 周放疗——减少了复发，生存率无改变

推荐阅读

Cancer Guidance Sub-Group of the Clinical Outcomes Group. (1997) *Improving outcomes in colon cancer: the research evidence.* NHS Executive, Department of Health, London.

Bleiburg, H. *et al.* (1997) *Management of colorectal cancer.* Martin Dunitz, London.

MRC Rectal Cancer Working Party. (1996) Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet* **348**, 1610–14.

O'Connell, M., Martenson, J.A., Wieand, H.S., *et.al.* (1994) Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *NEJM* **331**, 502–7.

Punt, C.J. (1998) New drugs in the treatment of colorectal carcinoma. *Cancer* **83**(4); 679–89.

Swedish Rectal Cancer Trial. (1997) Improved survival with pre-operative radiotherapy in resectable rectal cancer. *NEJM* **336**, 980–7.

（宗祥龙译　步召德校）

第19章　肛　管　癌

引言　256
肛管鳞状细胞癌　256
罕见肿瘤　259
诊疗要点　259

引言

肛管癌仅占大肠恶性肿瘤的 3%～5%，大部分肛管肿瘤来源于肛垫的上皮性成分（鳞状细胞癌占肛管肿瘤的 85%），也有部分来源于肛管最上段的粘膜腺体或来源于肛腺（腺癌占肛管肿瘤的 10%），发生于肛门的恶性黑色素瘤十分罕见（仅占肛管肿瘤的 5%）且其预后极差

传统上，肛门区可以分为肛管及肛缘两部分。然而不同的研究者对这两部分的分界有着不同的定义因而对相应研究的解释也变得十分困难

肛管鳞状细胞癌

肛管癌的发病率有着十分明显的地区差异性。高发地区包括巴西的 Recife 以及菲律宾，有趣的是上述地区同时也是宫颈、外阴及阴茎肿瘤的高发地区

流行病学证据业已证实肛管癌可能与肛门性行为有关。男性同性恋性行为以及 HIV 感染与肛管鳞状细胞癌的发生密切相关。更为特异地发现，HPV 是肛管、宫颈、外阴以及阴茎鳞状细胞肿瘤重要的致病因素之一

- 与肛门-生殖器乳头状瘤病毒相关的病损包括
  - ——湿疣

——上皮内瘤病
——浸润性腺癌
- 阴道镜检查具有诊断价值
- 高度异行性及上皮内瘤病（AIN 111）
  ——色素型或无色素型
  ——扁平型或隆起型
  ——溃疡型外观，可能是浸润性肿瘤的表征
- 活检至关重要

病理

归于表皮性肿瘤的病理类型有：
- 鳞状细胞癌
- 泻殖腔源癌
- 粘液上皮样肿瘤

肛管癌向局部扩散。常常累及肛门括约肌及直肠阴道隔、会阴体和阴道（在某些较晚期的病例中）。淋巴转移最先出现在直肠周围淋巴结，继而累及腹股沟淋巴结、痔淋巴结及侧盆壁淋巴结。约10%的患者在就医时伴有腹股沟淋巴结转移，但当原发性肿瘤直径大于5cm时，淋巴结转移高达近30%。同时性淋巴结转移的预后明显不及异时性淋巴结转移。

血行转移发生较晚，常常发生于局部病变较晚的病例中，最常见的转移部位分别是肝、肺和骨。

临床表现和分期

- 肛门上皮性肿瘤的症状
  ——疼痛
  ——出血
  ——瘙痒
  ——分泌物
  ——肿块
- 晚期症状
  ——大便失禁
  ——肛门阴道瘘

位于肛缘的癌肿常表现为恶性溃疡，并具有硬结样隆起外翻的边缘。虽然也可以累及肛缘但位于肛管内的肿瘤往往不易被发现。肛门指诊常使患者感到剧烈疼痛，肛管常呈结节和变形

状。同时低位直肠癌和肛管癌的鉴别也是比较困难的。

约 1/3 的肛门癌患者同时伴有腹股沟淋巴结的肿大，但其中仅半数患者为转移性肿大。肿大淋巴结常常继发于感染或是反应性增生。因此如果计划进行扩大的根治性肿瘤切除，在鉴别腹股沟淋巴结是否转移时，活检和细针穿刺病理检查具有较高的临床价值。

最常用的分期方法是 UICC 的分期方法。

检查方法

局麻下检查是主要的肿瘤诊断方法，而超声、CT 和 MRI 扫描则可提供更多信息。

治疗

直到 10 年前，腹会阴切除仍然是治疗肛管癌的主要方法，而位于肛缘的肿瘤则被认为与其他皮肤肿瘤一样应采用局部切除。

在过去几年里放射治疗和／或化疗的应用越来越广泛，并已经成为相应病例的治疗选择。

与肛缘癌相比，肛管癌更易于发生局部浸润并具有潜在转移倾向，这或许是此类肿瘤治疗中最常选择根治手术切除的原因。约有 20％的患者在就诊时已失去手术时机。而大部分复发病例仍局限于原发灶附近。

自从 Norman Nigro 在美国开创性的进行肛管癌的化放疗后，肛管癌的非手术治疗变得越来越普遍。常用的药物包括氟尿嘧啶和丝裂霉素 C。这一特定的治疗组合作为有效的术前治疗方案得到了不断发展，其目的在于期望改善根治手术的效果[1]。放疗方案为 3周 30Gy外照射。

最近来自英国的临床试验提示化放疗较单独放疗更有优势[2]。

对位于肛缘的微小病变来说，单纯局部切除是最好的治疗方法。

外科医生的重要职责就是在非外科治疗失败后对患者进行或早或晚的外科干预。而病灶的位置也可能在放疗后变得不甚清晰，部分患者还可能在放疗或化放疗后出现放射性组织坏死、瘘或大便失禁等。

罕见肿瘤

腺癌

位于肛管的腺癌通常是由超低位的直肠癌向下浸润累及肛管形成的，但真正意义上的肛管腺癌也是存在的，这类肿瘤可能发生于齿状线周边的肛管腺并向外浸润累及直肠括约肌。值得强调的是这是一种十分罕见的肿瘤，虽然具有一定的放射敏感性，但目前治疗上仍然以根治性的外科手术为主。

恶性黑色素瘤

这类肿瘤极为罕见，仅占肛管恶性肿瘤的 1%。虽然存在无色素型的肿瘤，但大部分黑色素瘤由于其颜色使得其外观与血栓性外痔十分类似。恶性黑色素瘤的预后极差，由于治愈的机会极少，因此外科根治手术的方法几乎已被放弃。

诊疗要点

- 直肠出血和肛门疼痛是较为常见的症状——正确诊断肛管癌需要具有相当的诊断知识
- 肛门和会阴的多灶性病变常常同时存在——切记需在查体时一并检查上述区域
- 麻醉下的检查对于病变的正确分期以及获取充足量的活检组织都是十分必要的
- 在任何治疗前进行腹股沟肿大淋巴结的针吸或切取活检是十分必要的
- 位处肛缘的小病变可以进行局部切除治疗
- 对大部分肛管鳞癌来说，化放疗是合理的选择

参考文献

1. Nigro, N.D., Vaitkevicius, V.K., Considine, B. (1974) Combined therapy for cancer of the anal canal. *Diseases of the colon and rectum* 27, 763–6.
2. Arnott, S.J., Cunningham, D., Gamacher, J., *et al.* (1996) Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 348, 1049–54.

（冷家骅译　步召德校）

第 20 章　上消化道肿瘤

食管癌　260
胃癌　263
小肠肿瘤和类癌　266
肝脏肿瘤　270
胆道肿瘤　273
胰腺癌　276
治疗上的争议　279
推荐阅读　280

食管癌

发病率和病因学

在英国，每年约有 4 000 人死于食管癌（占癌症死亡的 0.7%）。除了肿瘤向后侵犯环状软骨在女性患者中更多见外，一般男性食管癌的发病率至少是女性的 2 倍。食管癌的发病率随年龄而增加，45～54 岁与 65～74 岁之间有 8 倍的差距。

多数文章认为，鳞状细胞癌是最常见的组织类型，但腺癌的发病率在增加，特别在年轻的白种人中。这一趋势在美国已经显示出来．现在约 50% 的患者是腺癌。

病史上，饮酒和吸烟是主要的危险因素，在重度吸烟和饮酒的西方人中,其患食管癌的风险增加 100 倍。其他相关危险因素包括：

- Barrett 食管（如果存在重度不典型增生，增加 50% 以上的风险）
- 掌角化症（90% 可能发展为食管癌）
- 化学性或放射性暴露
- 失弛缓症

肥胖能增加食管反流，从而增加 Barrett 食管的发生率，这为食管腺癌发生率的增加提供了一个可能的解释。

诊断和分期

一个 50 岁以上有消化不良和吞咽困难的患者需要进行上消化道造影和内镜检查，并做病理活检。当食管癌诊断明确，准确的分期是必需的，以决定正确的治疗方案。常用的是联合 TNM 和 AJCC 分期系统：

T1 肿瘤浸润粘膜层或粘膜下层
T2 肿瘤浸润固有肌层
T3 肿瘤浸润食管外膜
T4 肿瘤浸润邻近组织
Ⅰ期 T1 N0
Ⅱ期 T2～3 N0，T1～2 N1
Ⅲ期 T3 N1，T4 N0～1
Ⅳ期 M1 病变

钡餐造影可以显示肿瘤长度，CT 可以提示肿瘤与周围主要结构（主动脉和隆突）的关系，还可以提供相关淋巴结的情况以及有无远处转移。在不受到食管狭窄影响的情况下，85％以上的患者可以通过超声内镜（endoscopic ultrasound，EUS）评估食管壁的浸润深度。用气管镜观察隆突和支气管树的情况是必需的。腹腔镜也可以评估，特别是下段食管癌，可以除外腹膜转移。

治疗

明确分期后，病例选择对食管癌的治疗是很重要的。一个包括外科医师、胃肠病学家、放射医师、肿瘤医师和营养师的多学科合作可以为患者提供最佳的治疗。

可切除的肿瘤

手术切除适用于Ⅰ期和Ⅱ期的病变。对于局部进展期的肿瘤，没有证据表明外科手术优于放射治疗或化放疗。多数外科医师认为姑息食管切除没有作用。各种技术被用于食管的切除，其中最常见的是用胃来重建以保持消化道的连续性。手术的死亡率约 10％。

适宜的Ⅰ期和Ⅱ期的病变经过单纯手术切除，患者的预期 5

年生存率为68%～85%。即使肿瘤是T1的患者也有30%淋巴结转移，复发病例和尸检的研究显示食管癌不是一个局部疾病，常常是一个全身行的病变。Ⅲ期接受手术治疗的患者其5年生存率只有15%～28%．这一期患者的其他治疗方法，如术前的化放疗，正在进行当中。

不论进展期病变化疗是否敏感，辅助化疗并没有显示出能提高生存获益，并且在主要的食管手术后很难进行。手术后切缘阳性的患者术后放疗可以改善对局部区域的控制，但如果有区域淋巴结转移则没有作用。胃代食管或小肠代食管的患者放疗剂量限制在50Gy,分成25天（通常为一个前野和两个侧后野）。

术前化疗（新辅助）的原理除了可以使原发肿瘤降期外，还可以在术后刺激肿瘤生长的因素快速发挥作用之前治疗微转移。对食管癌有效的化疗药包括：

- 氟尿嘧啶
- 顺铂
- 丝裂霉素
- 紫杉醇
- 甲氨蝶呤

争光霉素在早期的研究中被使用，但肺毒性导致其被其他药物所替代。最常用的联合方案是持续的氟尿嘧啶输入联合顺铂。

尽管有报道称化疗的有效率在60%以上，但没有一个随机研究显示食管癌的术前化疗能增加生存获益。然而，多数随机研究的病例数少于200。

已经开始研究术前放疗，但没有获得通过增加可切除性来提高局部控制和生存的可信数据。最近的一个观点指出术前联合化放疗给食管癌的治疗带来了一些希望[1]。

术前化放疗可以采用两者同时或序贯的联合方式来进行。不可避免的是，联合治疗会引起正常组织的损害增加，特别是食管炎和肺炎，将导致化疗和放疗的剂量减少。一些只包括鳞癌的研究显示术前化放疗不能显著改善生存。爱尔兰的一项研究包括113例食管腺癌患者，其化放疗联合治疗的3年生存率为32%，相比单纯手术只有6%。

是否根据组织类型决定治疗还不确定，在一个大的随机研究中进行组织学分层研究来解决这一问题是必要的。一个Ⅱ期的化放疗研究报道病理缓解率超过70%，其化放疗联合治疗后食管切除的必要性受到质疑。

很多食管癌患者由于年龄或者生活方式的原因常伴有严重的并发疾病。对于肿瘤可以切除但因年老或者身体条件不适合手术的患者（如肺功能储备差的），可能无法耐受胃食管切除，置入食管支架（通常是金属）常常是最适宜的姑息治疗方式。在正确的操作下，食管穿孔的发生率小于 5%。支架应超过肿瘤两端 3cm 。至少有一个随机试验证实姑息支架治疗优于激光治疗。

不可切除肿瘤

多数食管癌患者在诊断时，病变已属进展期不能切除。对于局部进展期食管癌联合化放疗比单独放疗更有效，而且治愈虽然很少但不是不可能。在一项大的随机试验中， Herskovic 将 123 例患者随机接受顺铂 ＋氟尿嘧啶 ＋50Gy 的放疗和单纯 64Gy 的放疗，他报道 5年生存率增加 0～27% （中位生存期分别是 9.3 个月和 14.1个月）。这些对进展期肿瘤令人鼓舞的结果提示在最早期的食管癌中进行现代的化放疗（每种方法给予最佳剂量）和单独手术的随机试验是可行的。

转移的患者，ECOG 小于 2 的，可选择化疗。Ⅳ期患者的中位生存期徘徊在 8个月左右。虽然一个周期的有效化疗可以恢复正常的吞咽，但姑息治疗吞咽困难通常使用支架，这在化疗前常常是必需的。腔内放疗（近距离放射疗法）、激光治疗和肿瘤内酒精注射都是可以选择的姑息治疗方法，但只能控制局部症状。

参考文献

1. Gen, J.I., Crellin, A.M., Glynne-Jones, R. (2001) Preoperative (neoadjavant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *British Journal of Surgery* **88**, 338–56.

胃癌

病因学

- 幽门螺旋杆菌感染——发病危险度增高 3～6 倍
  ——导致萎缩性胃炎，胃酸分泌减少，细菌过度繁殖，硝酸盐含量增加
- Barrett 食管——与胃食管结合部癌增多有关
- A 型血

- 恶性贫血（危险度增高 3倍）
- 社会经济条件差

流行病学

全球范围内胃癌是第二常见的肿瘤，年新发病例 775 000 人。1990 年英国有新发胃癌病例 11 851 人，位居男性第 6，女性第 7（男：女=3∶2）。

该病在 60岁前诊断较少，此后发病陡增。发病率高低相差悬殊，从日本的高于 90/100 000 到美国高加索白人、非洲和印度的少于 10/100 000 不等。中国和东欧相对较高，为 28/100 000～50/100 000，西欧则在 15/100 000～20/100 000。

尽管在包括英国在内的几个国家中发现食管胃交界部癌（oesophageal gastric junction，OGJ）的发病率有增长，多数国家胃癌发病率正在下降。

日本常规采用双重对比钡餐造影和胃镜进行胃癌普查，使可切除的早期胃癌的比例增长 30%～40%。在西欧和美国，胃癌发病率低，故对无症状患者进行普查并不实际。英国一项研究发现 2%的 40岁以上消化不良的患者经胃镜检查可发现肿瘤。

病理学

胃癌中 90%是腺癌，进一步分为“肠型”和“弥漫型”。其他主要有淋巴瘤（不超过 8%）和平滑肌肉瘤（1%～3%)。肠型胃癌为溃疡型，多发生于远端胃癌，而弥漫型胃癌，包括皮革胃，则发生在全胃。胃癌根据 TNM分期进行评价。该系统根据以下进行分期：

- 原发肿瘤浸润深度
- 淋巴结转移程度
- 有无远处转移

胃癌诊断的最好方法是胃镜并活检。CT 扫描可发现淋巴结和远处转移。在判断原发肿瘤浸润深度和局部淋巴结转移方面，内镜超声优于 CT。根治性手术前要确定手术切除性，除外腹膜转移可考虑使用腹腔镜。

外科

T1N0 或 T1N1 的胃癌治疗效果最佳， 70%可存活至少 5 年，但此类患者不足 5%。穿透浆膜者复发率在 80%～85%

以上。

手术类型取决于肿瘤部位。胃食管交界部癌需行食管胃部分切除，胃中部癌需全胃切除，远端胃癌行胃部分切除即可。

淋巴结清扫的范围是需要进一步考虑的问题。在日本，常规进行淋巴结扩大清扫，而在西方国家多数淋巴结清扫范围较小。MRC 和荷兰研究比较了 R1 切除（肿瘤 3cm 以内的淋巴结）和 R2 切除（更广泛的淋巴结清扫）。两个研究结果均显示两组生存情况无差异，但 R2 组手术并发症高。因此，R2 切除不宜作为标准治疗，该研究的长期结果尚未报告。

化学药物治疗和放射治疗

辅助治疗

- 术后辅助放疗——无生存益处
- 11 个临床试验、2 096 例患者的 Meta 分析——辅助化疗无生存益处
- 最近不少临床试验结果令人振奋——患者应参加临床试验
- 丝裂霉素和替加氟——结果令人振奋
- MRC 最近进行的围手术期临床试验（ECF 方案）

姑息性化疗

许多患者适合姑息性化疗，而放射治疗则用于控制骨转移导致的疼痛。有 4 项随机研究比较了化疗和最佳支持治疗的效果，其中 3 项显示姑息性化疗有效。

不少细胞毒性药物单药对胃癌有效。但比较单药化疗和联合化疗的随机研究很少。有一项研究比较了氟尿嘧啶单药和氟尿嘧啶联合顺铂以及 FAM（氟尿嘧啶、阿霉素和丝裂霉素），结果发现氟尿嘧啶联合顺铂组有效率和无病生存期较佳。但是，3 组的总生存率相似。该研究提示有效的联合用药较单药能获得更好的有效率和生存情况。

FAM 曾是胃癌最常用的化疗方案，有效率为 22%～40%，现已被其他组合取代。有一项随机研究发现 FAMTX（氟尿嘧啶、阿霉素和甲氨蝶呤）有效率和生存情况优于 FAM。皇家马斯顿医院（Royal Marsden Hospital，RMH）开发了 ECF 化疗方案，该组合依据 3 种药物各自的抗肿瘤活性，实验模型中氟尿嘧啶和顺铂的协同作用和加入蒽环类药物后细胞毒作用有所增加。

氟尿嘧啶采用持续输注的方法，较静脉推注有更好的治疗作用。一项多中心随机对照试验将 ECF 与 FAMTX 进行比较，发现 ECF 有效率更高，无复发，生存期和总生存期更长。另外， 24 周时该组患者的总生活质量也得以改善。

在胃癌中应用的新型药物包括伊立替康（一种拓扑异构酶 I 抑制剂）和泰索帝，其有效率均在 20%左右。另外，口服活性的氟尿嘧啶类药物如替加氟和卡培他滨替代氟尿嘧啶持续输注的研究正在进行中。

大剂量化疗

以 ECF 方案对 235例患者进行治疗的 Ⅱ 期临床试验发现其 4 年生存率为 10%。一种改善长期生存的方法是对获得部分或完全缓解的患者进行大剂量化疗。既往研究发现大剂量依托泊苷和顺铂联合应用的部分缓解率高达 89%。无完全缓解病例可能是由于大剂量化疗前接受的常规化疗效果不显著。现正设计一项随机研究，12周时达完全或部分缓解的患者，随机分为大剂量化疗加干细胞移植组和继续原治疗组。

姑息治疗

吞咽困难、无法切除的食管胃交界部癌可置入硬质或可扩张的金属支架。腔内肿瘤出血可经内镜进行激光消融治疗。胃出口梗阻可考虑姑息性短路手术。

小肠肿瘤和类癌

引言

无论良性还是恶性小肠肿瘤，都较少见，不足全部胃肠道肿瘤的 10%，约 65%的小肠肿瘤为恶性。小肠肿瘤有 35 种以上的疾病构成。最常见的是腺癌，占 40%。其他类型如淋巴瘤和肉瘤，还有如平滑肌瘤、血管瘤和脂肪瘤等良性肿瘤。

小肠肿瘤的发病率为 0.4/100 000～1.0/100 000，男性略多，随年龄增加趋势明显，30 岁以下罕见，50～60 岁为发病高峰。

病因学

尽管小肠占全部胃肠道长度的 75%，小肠肿瘤却仅占 1%～

3%。对此解释之一是小肠对液体内容物的快速运输。已经注意到该部位免疫抑制性疾病的发生率增高，如 AIDS 和慢性免疫性治疗等。

经常食用红肉和烟熏食品可使小肠肿瘤发病率增高 2～3 倍。脂肪摄入和小肠癌的发生有一定关系。克罗恩病与小肠恶性肿瘤发生有关。

病理

小肠肿瘤可起源于小肠的各种类型细胞，分期方法与结直肠肿瘤相似

其症状通常不典型，诊断常可延搁 8～12 个月。肿瘤标志物对类癌有价值，如嗜铬粒蛋白 A 和 5-羟色胺。CEA、CA-19-9 和 CA-50等对小肠肿瘤的诊断无特异性。小肠肿瘤患者应警惕第二原发瘤，多有结肠肿瘤。

腺癌

- 近端小肠多见（80%）
- 表现为腹痛和黄疸（梗阻）
- 贫血——便血
- 诊断——钡剂检查；内镜检查

类癌

90%来自回肠和阑尾，尽管常起病隐袭，但腹痛多见。可因原发肿瘤周围显著的纤维增生反应导致小肠梗阻。还可出现慢性肠系膜缺血综合征，与弹性血管硬化有关。表现类癌综合征者不足 20%

- 潮红
- 腹泻
- 支气管痉挛
- 右侧心脏瓣膜病

绝大多数的肝转移的类癌患者有尿 5-羟色胺水平升高，以及血浆嗜铬粒蛋白 A和速激肽（神经肽 A 和 P物质）。约 30%的小肠肿瘤多发。术前通过生化和影像学手段进行诊断。检测尿 5-羟色胺和嗜铬粒蛋白 A，后者对早期病变的检出尤其有价值。

生长抑素受体显像可以显示原发肿瘤和转移瘤（Octreoscan）。80%的肿瘤表达生长抑素 Ⅱ型受体，可与生长抑素

类似物结合。检测淋巴结和肝脏转移时，该显像宜和 CT 或 MRI 相互补充。对间断出现梗阻的患者小肠钡餐造影可提供有价值的信息。

淋巴瘤

小肠淋巴瘤约占所有胃肠道恶性肿瘤的 1%。小肠原发淋巴瘤有 5 种不同的亚型：

- 成人西方型
- 儿童型
- 小肠免疫增殖性疾病
- 地中海型，肠病相关性 T 细胞淋巴瘤
- 霍奇金病

多数小肠淋巴瘤表现为中度和高度组织学分级，多在开腹探查时得以诊断。影像学提示该病诊断的表现是钡餐检查时发现近端小肠弥漫性节段性肠壁增厚性改变。CT 有时效果更佳。但是，这些影像学表现有时容易和其他近端小肠节段性疾病如克罗恩病相混淆。

肉瘤

该疾病极为少见，多为平滑肌来源（平滑肌瘤或肉瘤）。近来，对来源于自主神经系统的肿瘤也进行了描述，其临床表现为出血或梗阻。

治疗

外科手术

外科切除是小肠肿瘤最为重要的治疗。只要浆膜切缘阴性，所有的良性肿瘤，如平滑肌瘤、小肠腺瘤、血管瘤和脂肪瘤都可通过肠段切除达到根治。对小肠恶性肿瘤亦是如此，除了部分需要淋巴结清扫。

十二指肠近端和第二段的肿瘤可能需要胰十二指肠切除。限于远端回肠的类癌手术切除时有时需要包括部分盲肠。Peutz-Jeghers 综合征和多发息肉的患者仅能行局段切除，多数可在内镜下局部切除。

除常累及整段小肠并对全身化疗有效的地中海型淋巴瘤外，多建议对受累肠管行局部切除。

化疗

大多数小肠恶性肿瘤的化疗是以氟尿嘧啶为基础，可单用或与亚叶酸钙和／或 IFN-α 联合使用。其他部位的肉瘤使用含阿霉素的方案进行化疗。淋巴瘤则常用 CHOP 等方案化疗。

类癌虽然为恶性，多不宜使用细胞毒性药物进行化疗。链脲霉素和氟尿嘧啶或者阿霉素能获得中等程度的短期有效率（10%～20%）多数中度恶性的类癌可单用 IFN-α 或者联合生长抑素类似物治疗。

小肠腺癌患者的 5 年生存率仅有 20%～30%。局限的类癌，5 年生存率可达 75%～95%，局部淋巴结受累者 40%～60%，有肝转移和类癌综合征者仅 20%～30%。对肝转移并类癌综合征者最近采用生物治疗（IFN-α 加生长抑素类似物）可使患者 5 年生存率达到 60%。绝大多数小肠淋巴瘤患者在诊断 2 年内死亡，5 年生存率 20%～30%。手术切除加化疗的 5 年生存率据报告可达 60%，小肠肉瘤患者为 20%。

放射治疗

对多数小肠恶性肿瘤而言，放射治疗价值有限，一方面是肿瘤局限在活动脏器上，还有小肠对放射线耐受性差。但是，针对肿瘤的放射治疗可用于类癌，使用 ^{111}In-DTPA- 善得定或 MIBG。据报告有效率 30%～50%，但仍处于研究阶段。

细胞因子治疗

IFN-α 可单独或联合氟尿嘧啶用于小肠腺癌或类癌，尽管仅有 10%～15% 肿瘤体积缩小，但对恶性类癌的有效率为 40%～50%，IFN-α 可联合生长抑素类似物用于类癌患者。

生长抑素类似物治疗

生长抑素对减轻类癌患者的症状如潮红和腹泻等特别有效，也具有一定的抗肿瘤效果，有约 10% 的患者肿瘤体积明显缩小，30%～40% 疾病稳定。大剂量的治疗可诱导类癌的细胞凋亡（>3mg/d）.

最近面世的长效剂型（10～30mg 每月肌肉注射）大大简化了其静脉的使用。

未来方向

新的治疗方法应该建立在肿瘤生物学基础上，考虑其增殖活性、粘附因子和血管形成因子的表达。类癌生长抑素亚型的确定比较重要，因其可设计亚型的类似物。新的针对肿瘤的放射治疗也在开发中。

肝脏肿瘤

流行病学

原发性肝脏肿瘤即肝细胞肝癌在西方国家并不常见，但在乙型肝炎流行区域仍为高发。在英国，肝细胞肝癌最常见的发病原因是肝硬化，其次为酒精性肝损伤或血色素沉着。此类病例的病人大多年龄小于 50 岁，且男性发病率高于女性。在英国，慢性乙型肝炎占此类病例的小部分，但近年来丙型肝炎呈上升趋势。肝脏肿瘤经常在肝硬化病人尸检时偶然发现。

症状

出现症状往往是疾病的晚期表现，多数与肿瘤生长的机械性压迫、副肿瘤症状和肝功能的衰竭有关，上腹部剑突下疼痛是肝细胞肝癌最常见的临床症状，与进展期肿瘤有关的症状有：

- 体重降低
- 食欲降低
- 腹胀
- 发热
- 腹腔内出血

在肝硬化病人，肝细胞肝癌经常表现出一种迅速的肝功能衰竭。如果肝脏功能损害并不严重或肝脏肿瘤侵犯主要肝内胆管的情况下，黄疸并不常见。临床体检能够发现慢性肝病的症状，另外，肝脏肿大较为常见，30％～60％的病人存在腹水。

副肿瘤症状包括：

- 低血糖
- 红细胞增多症
- 高钙血症
- 高胆固醇血症

诊断

肝细胞肝癌的诊断经常是通过建立在结合病史和影像学上的肝脏占位性病变鉴别诊断包括：

- 转移性肝癌
- 局灶性结节状增生
- 血管瘤
- 大结节性肝硬化

当病人的肿瘤存在外科切除的可能性时，应当避免肿瘤活检，因为这样存在着肿瘤脱落种植的可能性。然而，如果凝血功能满意，细针穿刺是安全的。

病理

大体标本上，肝细胞肝癌表现为孤立结节，或是一种多中心的肿瘤，在中央肿瘤之外存在卫星病灶。也有真正的多中心病灶。肿瘤表现为黄白色结节，在出血或坏死的情况下可以自发破裂。

显微镜下，分化的肿瘤中含有肝脏起源的大细胞，具有明显的胞质，在形态上类似肾脏透明细胞癌。未分化或间变的肿瘤有丝分裂较多，不同的类型细胞形态多变，大小不一。

辅助检查

- CT 扫描
- 腹腔镜
- 腹腔镜超声
- 血管造影
- 碘油 CT 扫描——用于发现多发灶肿瘤
- 胸部 X 线片和胸部 CT 排除转移
- 甲胎球蛋白——用于诊断和检测复发
- 肝功能测定——用于估计功能储备

治疗

外科切除

外科切除是肝癌治疗的仅存希望。然而，多数病人无法行肝脏切除手术。无法手术切除的最常见的原因是肿瘤占据两个肝

叶、肿瘤多发以及肝硬化导致的肝脏功能衰竭。非肝硬化病人可以通过剩余肝脏代偿性肥大来耐受大范围的肝脏切除，但是在肝硬化病人中即使小的肝段切除都可能导致肝脏功能衰竭。多中心肿瘤在肝硬化病人中最为常见，切除原发性肿瘤往往会遗留其他的未发现的肿瘤。在肝硬化病人中肝脏切除后的复发率要高于非肝硬化病人

肝移植适合于肝细胞肝癌直径小于 3cm 的部分肝硬化病人，并且推荐用于丙型肝炎导致肝细胞癌的切除治疗，因为在这些病人中，肿瘤进一步进展的可能性非常大。

全身化疗

无法切除者可考虑全身化疗。不同的细胞毒性药物如阿霉素、二羟基蒽酮、甲氨蝶呤和顺铂等可单独或与氟尿嘧啶联合应用。但是总体来说，其有效率比较低。

肿瘤去血管化治疗

外科方法结扎肝动脉以及肝动脉插管已在临床上用来去除肝脏的血供，并且提供一种直接灌注化疗药物的途径。目前，这种技术已经被放射线下在肝动脉内放置导管进行化疗栓塞的技术所超越。此技术侵袭性小，并且可以联合化疗药物如阿霉素和碘油共同发挥作用，同时在 CT 上可以帮助定位。重复栓塞可以每隔 2～3 个月进行，在肿瘤体积减小同时正常肝脏再生的情况下，某些肿瘤可以达到手术切除的要求。

在正常选择病例的情况下，发生介入栓塞化疗以及肝动脉结扎可能并发急性肝脏功能失代偿和肝脏功能衰竭，但合理选择者并不多见。

局部治疗

术中无水酒精注射可预防肝癌自发性破裂后的出血。如果肿瘤无法手术切除，可以通过超声引导下经皮穿刺实施。有建议冷冻疗法和激光射频消融治疗者，但未得到广泛认可。

姑息治疗

由于介入栓塞化疗和全身化疗引起的肿瘤体积减小而引起的肝脏被膜牵拉，可以引起剧烈的疼痛。在拒绝配合治疗的病例中，地塞米松可以用来缓解症状，并且可以减少阿片类麻醉药物的使

用。与肝脏疾病相关的症状包括四肢水肿、腹水和肝性脑病等。

预后

在英国，由于病例数较少，难以估计准确的预后，但是整体的生存率较低，3年的生存率小于 10%，外科切除后切缘无肿瘤残余的非肝硬化性肝细胞肝癌患者 5 年生存率可以达到 50%。

胆道肿瘤

引言

在显微镜下观察，胆道肿瘤可分为乳头型、结节型或硬化型腺癌。乳头型肿瘤常见于胆囊或远端胆管；而结节型和硬化型肿瘤主要发生在近端胆管。腺癌是胆道肿瘤最常见的组织学类型。乳头型胆道肿瘤占 10%，预后较好，而粘液分泌型 （5%）则预后较差。

胆管肿瘤

在西方国家．胆管肿瘤的年发生率约为 1.5/100 000。最重要的易感因素是硬化性胆管炎，其中 9%～20% 的病例最终将发生癌变（常见的前驱表现是胆管炎症状短期内加重或肿瘤标志物 CEA或 CA19-9 升高）。其他的易感因素包括胆管的华支睾吸虫慢性感染、肝内胆管结石和胆汁淤积（例如先天性胆总管囊肿）。

解剖学分类和扩散方式

胆管肿瘤可以发生在胰头段胆管（胆管下 1/3 肿瘤）、肝十二脂肠内胆管（胆管中 1/3 肿瘤）或者在肝门水平胆管，肝门部胆管包括左右肝管以及肝总管。在大多数报道中，肝门胆管癌所占比例超过 50%。

胆管癌，特别是硬化型和结节型腺癌，在引起腔内梗阻之前常表现为沿着胆管壁和周围神经组织浸润性生长。 13%～30% 的手术病例中发现有淋巴结转移。十二指肠的直接侵犯和腹膜癌结节则发生在晚期病例。

临床表现

- 无痛性黄疸（有时为间歇黄疸）

- 腹部触及胆囊（Courvoisier征）
- 体重减轻
- 疲乏
- 瘙痒

诊断

- 血液学检查——阻塞性黄疸
  ——胆管炎（转氨酶×5）
  ——肿瘤标志物 CA19-9，CEA 升高
  ——凝血功能异常（维生素 K 缺乏）
- 超声检查——梗阻部位
  ——除外结石
  ——可能见到结节或肝内继发性病变
  ——多普勒超声评价血管情况
  ——内镜超声了解胆管下 1/3 病变
- CT 扫描——除外胰头癌
  ——评估肝脏病变
- 血管造影——指导外科手术
- MRI 胆管成像——胆管分支清晰显像
- ERCP
- 经皮胆管造影

治疗

胆管癌手术切除的指征是无远处转移并且无肝动脉及门静脉受侵。标准的胰十二指肠切除术适用于下 1/3 胆管癌，而中 1/3 胆管癌可行胆管切除术。胆管癌手术应该包括彻底的淋巴结清扫，范围包括胰腺后方和腹主动脉周围，有报道有肝门淋巴结转移的病例甚至可以获得治愈。

外科手术的疗效是令人满意的，超过 75% 的病例获得镜下无瘤的根治性切除手术，最好的报告 5 年生存率约为 50%。

在不能手术的胆管癌病例，阻塞性黄疸需要外科手术／内镜或经皮穿刺的姑息治疗。胆管癌通常生长缓慢，在年轻病例旁路引流手术是首选的治疗手段。胃空肠吻合术也用来预防十二指肠梗阻内镜支架创伤小，但是成功率低，而且经常需要重新放置（聚乙烯支架管）或需要解除再次发生的梗阻（wallstent），比较而言，经皮肝内胆管放置胆道支架更容易通过梗阻部位。

比较不同方法的试验研究并没有得出明确的结论。但可以肯定的是，经皮经肝胆道支架更适合应用于术后复发的病例。虽然胆管癌对于放、化疗均不敏感，但是已经观察到，使用顺铂、氟尿嘧啶和亚叶酸化疗对胆管癌有一定疗效，偶尔可以使一些明显不能手术切除的病例获得手术机会。新的化疗药物例如吉西他滨和伊立替康正在研究中。

胆囊癌

在西方国家，胆囊癌的年发病率是 1～1.5/100 000。女性发病率为男性的 2 倍，这与女性易患胆结石有关。胆石症 20 年后，胆囊癌的患病风险约 1%。流行病学表明，智利和美洲的一些土著部落胆结石非常普遍。胆囊息肉可能是一种退行性病变，如果超过 10mm，应该施行腹腔镜胆囊切除术。

转移方式和临床表现

肿瘤浸润胆囊床并直接侵犯临近的肝脏 4 和 5 段，还可以播散至局部淋巴结和肝脏其他部位。远处转移发生较晚。

通常有两种临床表现，一种情况是因胆结石行胆囊切除术偶然发现胆囊癌（约占胆囊切除术的 1%），以及在切除的标本中发现的小的非浸润肿物或较大的肿物侵犯了胆囊壁；另一种情况是病人表现为明显黄疸，腹痛和右上腹可触及肿块——肿瘤本身或淋巴结转移灶。

诊断

- 肝脏功能检查可能异常
- CEA 和 CA19-9 可能升高
- 超声——可能发现肿瘤
  ——侵犯脉管
  ——结节
  ——肝脏继发病变
- CT扫描
- 血管造影——血管侵犯

治疗

腹腔镜胆囊切除术后偶然发现的胆囊癌不必进一步治疗。如果术中胆囊破裂，应该切除穿刺部位以防止腹壁转移。进展期胆

囊癌应行根治性手术（肝脏 S_4、S_5 和胆总管切除以及淋巴结清扫）。并未证实术后使用顺铂化疗可以使病人受益。不能手术切除的肿瘤，可以通过外科手术或放射科行胆道引流，基本原则与姑息性胆管癌的治疗一样。

预后

Ⅰ期和Ⅱ期的胆囊癌 5 年生存率分别是 90%和 80%。进展期胆囊癌施行扩大的根治术是可行的，在一些研究中心，Ⅲ期肿瘤的 5 年生存率甚至可以达到 40%。

胰腺癌

病因学

胰腺癌的病因还不十分清楚，吸烟约占 30% 的危险。高脂饮食可能在致癌过程起重要作用，而并非原先有争议的致病因素例如饮酒和咖啡摄入。散发的慢性胰腺炎患者一生中有 5%可能发生胰腺癌。在许多家族性肿瘤综合征中胰腺癌的患病风险也明显增加，例如：

- 佩——吉综合征
- 遗传性斑痣性错构瘤
- Ⅱ型遗传性非息肉性大肠癌
- 家族性非典型多发痣性黑色素瘤
- 家族性非典型多发性黑色素瘤
- 家族性乳腺和乳腺——卵巢癌
- 家族性胰腺癌

流行病学

胰腺癌在北美洲、北欧和澳大利亚发病率比较高。年龄调整后女性发病率为 8/100 000～11/100 000，男性为 10/100 000～12.5/100 000。男女发病比例为 2∶1，并随年龄增长而下降。40%的病例在 70 岁以前发病。男性平均患病年龄是 67 岁，女性为 63 岁。胰腺癌是恶性肿瘤第 7 位常见的致死原因。

病理学

大多数内分泌肿瘤是导管细胞腺癌（90%），只有 1%～2%

是腺泡细胞腺癌，其余的可以是其他多种组织学类型。胰腺癌的75%发生在胰头，15%在胰体，10%在胰尾。基因的异常改变包括 K-*ras* 原癌基因以及抑癌基因 *p53*（60%）、*p16*（80%）和 *SMAD4*（50%）突变。

胰腺癌局部扩散主要累及腹膜后组织、肝脏和腹膜，远处转移可至肺、肝和骨骼。

最重要的预后因素包括肿瘤大小、分级、分期和切缘情况。分期是按照 TNM 分期系统划分的。

临床表现

典型症状包括无痛性黄疸、体重减轻和背痛（70%～90%）。食欲不振可见于 60% 的病例，可能伴随以下症状：

- 瘙痒
- 糖尿病
- 急性胰腺炎
- 腹水
- 胆管炎
- 深静脉血栓

胰腺癌的体征：

- 黄疸（85%）
- 恶液质（70%）
- 肝肿大（60%）
- 腹部触及胆囊（Courvoisier 征——40%）

上腹痛、腹水和腹部压痛常见。

少见的体征有：

- Trousseau 综合征（游走性血栓性静脉炎）
- Troisier 征（左锁骨上淋巴结肿大）
- 脾静脉血栓
- 胃底静脉曲张

辅助检查

- 肿瘤标志物 CA19-9，CA125——敏感性差
- 超声——75%的准确性
- 内镜超声——90%准确性
- CT 和 MRI——明确大于 1cm 的肝转移
- ERCP——细胞学检查阳性率 60%

- 腹腔镜——意外发现腹膜结节
- 腹腔镜超声
- 针吸细胞学——经皮穿刺

治疗措施

对于所有胰腺癌患者，治疗目的包括减轻黄疸、解除十二指肠梗阻、增加体重和缓解疼痛。大多数初诊病例属于晚期，1/3的病例因为病期较晚只能改善疼痛和进行系统的姑息治疗。

胰腺外分泌缺乏时口服胰酶是必要的非外科的方法减轻黄疸是针对无法手术切除的病例和虽然肿瘤局限但不适合手术者。上述任何治疗开始前都需要保证充分的尿量，并且要纠正凝血机制障碍、贫血和低蛋白血症。抗生素的预防性使用是必需的

内镜支架所致的死亡率较低，其中金属支架适用于预期生存期较长的病例。经皮经肝胆道支架合并症的发生率较高。外科短路手术一般用于肿瘤负荷较少的年轻病人。10%～15%的胰腺癌患者将发生十二指肠梗阻，因此，预防性十二指肠短路手术可能是有价值的。

这些姑息性治疗患者的预后相当悲观，中位生存期 3～6 个月；总体 5 年生存率只有 0.5%。

手术

手术切除是唯一可能获得治愈的方法，但是能否手术取决于个体化的标准，例如肿瘤大小、侵犯程度、病人是否合理就医以及获得专业治疗的情况。10%～15%的病人可以手术，一般采用保留或不保留幽门的 Kausch-Whipple 术。

术后合并症包括支气管肺炎、胰瘘、脓毒血症、脓肿和大出血——但是在专科治疗中心死亡率低于 10%。

手术可以使小部分患者获得治愈，能够改善预后，但术后中位生存期只有 10～18 个月，5 年生存率仅为 10%～24%。胰腺癌常见的复发部位有：

- 局部复发（60%～80%）
- 肝脏（40%～80%）
- 腹膜（27%～62%）
- 远处转移（6%～20%）

多数复发发生在术后 2 年内。

化疗

目前还没有标准的胰腺癌化疗方案一项随机对照研究显示，核苷类似物吉西他滨比单独使用氟尿嘧啶延长生存时间——中位生存时间分别为 5.7 个月和 4.6 个月。另一项随机对照研究显示，联合应用氟尿嘧啶、阿霉素和丝裂霉素 C 进行辅助性治疗可以使中位生存期提高 2 倍（分别为 11 个月和 23 个月），但不能改善长期生存。

放疗

一般状况良好和肿瘤可切除的病人可以考虑进行放疗，单独或伴随化疗使用。Moertel指出放疗后加化疗比单纯放疗（35～40Gy）提高中位生存期 4个月（分别为 10.4 个月和 6.3 个月）。使用 3D-CT 计划进行外照射可以达到总剂量 50.4Gy，28 天分割治疗胰腺肿瘤，而邻近组织胃、肠和肾脏可以耐受。

外照射放疗和术中放疗作为辅助治疗措施在临床应用。然而 EORTC 和 ESPAC-1 的随机对照研究显示，辅助性放、化疗并不能使病人受益。

治疗展望

ESPAC试验已经显示辅助性化疗能够使病人受益，并在进一步的随机研究中得到证实[2]。吉西他滨可能的价值需要在其他的随机对照实验中重复。

其他正在研究中的治疗进展期胰腺癌的药物：

- 胸腺苷合成酶抑制剂
- 拓扑异构酶 Ⅰ 抑制剂（拓扑替康和伊立替康）
- 血管生成抑制剂

参考文献

2. Neoptolemos, J.P., Dunn, J.A., Stocken, D.D. *et al.* (2001) Adjuvant chemoradiotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 358, 1576–85.

治疗上的争议

已提出的扩大胰十二指肠根治术的优越性被证实能延长病人

的生存率。然而，一个比较扩大根治术和标准胰十二指肠切除术的小样本的随机试验显示两组病人的预后没有显著差异。对于进展期病人的化疗和辅助治疗的意义还有待于大样本的随机对照试验的证实。

推荐阅读

1. Berlin, J.D., Rothenberg, M. (2001) Chemotherapy for resectable and advanced pancreatic cancer. *Oncology* **15**, 1241–590.
2. Bonenkamp, J.J. *et al.* (1999) Evaluation of extended lymph node dissection in the randomized D–D2 Dutch Gastric Cancer Trial. *New England Journal of Medicine* **340**, 908–14.
3. (1997) Improving outcomes in colorectal cancer: the research evidence. Wetherby UK: NHS Executive Department of Health.
4. Nerenstone, S.R., Ihde, D.C., Friedman, M.A. (1988) Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treatment Reviews* **15**, 1–31.

（熊宏超　武爱文　牛兆建　包　全译
季加孚　步召德校）

第 21 章　内分泌肿瘤

甲状腺肿瘤　*281*
肾上腺肿瘤　*283*
神经母细胞瘤　*286*
推荐阅读　*289*

甲状腺肿瘤

甲状腺肿瘤发病率 1/100 000，平均发病年龄为 47 岁，女性是男性的 3 倍。通常表现为颈部无痛性包块。基于组织学表现可以分为：1. 高分化型（乳头型或滤泡型）；2. 未分化型；3. 淋巴瘤型；4. 髓样型。

高分化型甲状腺肿瘤

对于此型肿瘤的治疗各家观点比较一致，即行甲状腺根治术，保留甲状旁腺和喉部神经的功能。对于低危人群（小的甲状腺内乳头型或血管微转移的／微小浸润的滤泡型）有时可以行甲状腺叶状切除术，但大多数临床医生主张所有病例都行扩大的甲状腺根治术。术后行放射碘治疗（40 ～ 80mCi ＝ 1500 ～ 3000MBq）来消融残留的甲状腺组织。这不仅可以消除吸收碘的正常甲状腺组织，避免二次肿瘤（乳头型）的复发，而且可以使得接下来的扫描（甲状腺球蛋白扫描和放射碘扫描）能更灵敏和特异地检测出复发灶。术中发现肿瘤有局部浸润的病例可以行颈部柱状放射治疗（通过一个严格操作的 CT 引导的病人的三维 MV 光子平面图给予 5 000cGy 的剂量持续 5周时间，根据肿瘤大小设计合适的照射体积。

如果病人有转移或者部分甲状腺切除后复发，那么扩大的甲状腺切除术和消融术仍然是必要的，因为理想的治疗措施是基于

大多数分化良好的肿瘤能吸收放射碘（^{131}I）——虽然它们的这种能力要比正常腺体要弱。一个实施良好的放射碘治疗能显著延长大多数病人的寿命并且能获得完全持久的较小体积复发的可能性和高的碘灵敏度来指示反应性。

在行扩大的甲状腺切除术和放射碘消融术后，病人在接下来的半年时间内至少需要行 2次全身放射碘扫描（分别在停止服用甲状腺素后 3 个月和停服甲状腺氨酸后 8 天，当 TSH 高于30Uu/L 或静脉输注 200μg后给予追踪剂量）。血清中甲状腺球蛋白水平在病人每次就诊时都要检测，这个很重要的血清学指标不仅在病人行甲状腺替代治疗时很有用，更重要的是它能更灵敏地提示复发。如果一年半内的 2 次碘扫描结果都是阴性，临床检查和甲状腺球蛋白检测也都是阴性，那么碘扫描只用于那些怀疑有复发的病例（即使如此很多病人也都直接服用治疗剂量的碘，然后在代谢末剂量时行全身扫描，因为追踪剂量扫描可能灵敏度较低）。

乳头状癌在转移到肺和骨之前倾向于先转移到颈部淋巴结，然后到纵隔淋巴结。颈部淋巴结转移的治疗是外科切除（术前条件允许的情况下行碘扫描），术后行适当的放射碘治疗。术前确定转移灶的扫描应该在 MRI 引导下而不是 CT，因为 CT 需要给予一定的碘负荷来达到分辨功效。

远处转移灶治疗是行连续的放射碘治疗（150mCi＝5 500MBq），每次给药后行全身扫描，并由连续的甲状腺球蛋白检测来指导治疗，其他检查也伴随进行。碘治疗以 4～6 个月为一个周期，直到病灶基本消失， FBC和肌氨酸酐结果也比较理想时；累计浓度是 1Ci 时应给予注意。

没有复发的病人，在接下来的时间也应定期进行体检（尤其是颈部和胸部 X线片）以及血液检查以确保达到 TSH 抑制和甲状腺球蛋白水平最低（$<2\mu g/L$），周期可以随着时间慢慢拉长，但是不应忘记这种病在确诊后的 15 年内都有可能复发。

未分化型癌

同样是表现为颈部包块，这类肿瘤的治疗措施要相对缓和一些，因为这类肿瘤不适合扩大性手术切除，也不吸收碘。颈部放射治疗作为基本治疗措施，保守的化疗不是一个理想的全身治疗（因为不同于高分化型）。

淋巴瘤型

淋巴瘤型高发于年老的女性，有迁延的甲状腺自身免疫性疾病病史。它们是高分化的非霍奇金淋巴瘤，一般行联合化疗和广泛颈部放射治疗的联合治疗，预后是安全的。

髓样癌

甲状腺髓样癌起源于滤泡旁 C 细胞（分泌降血钙素），可能是散发或家族性的。如果是后者，那么它可能是 MEN 综合征的一部分，当然也可能不是。诊断医师应该询问家族史，分析有无嗜铬细胞瘤。临床清除颈部局部病灶是治愈的唯一希望，也是治疗的第一步。对于复发病灶（血中降血钙素可以作为一个很好的标志物),间或服用 MIBG 使得 ^{131}I-MIBG 治疗成为有用的治疗措施。否则除了保守的放射治疗以外就没有有用的治疗措施了。

肾上腺肿瘤

肾上腺由皮质和髓质组成，来自这两个部位的肿瘤从病因上和功能上都不同，各自显示着它们所来源的细胞的特征。

病因学

肾上腺皮质肿瘤的病因不清。关于发病率的报道也很少。大约有 10% 的肾上腺髓质的肿瘤比较常见，尽管将来更多的会被诊断为遗传性肿瘤。它们主要与多发内分泌肿瘤综合征（multiple endocrine neoplasia，MEN）Ⅱ 有时与 von Hippel-Lindau 病有关。*RET*原癌基因最先被发现与 MENⅡA 、甲状腺髓样癌以及 MENⅡB有关。这个基因的检测对于有效预防这种疾病有非常重要的意义。80%的病例第 10和 11 外显子有异常，这有利于有效的检测。

流行病学

髓质和皮质的肿瘤都比较少见。皮质肿瘤的发病率大约是 1/1 000 000 ，而嗜铬细胞瘤的发病率更少，为 0.6/1 000 000。

病理学

肾上腺肿瘤既有良性也有恶性，在遗传性病例里，增生和癌

前病变较为多见些。良恶性肿瘤的区别往往只依靠于它们的临床表现——有局部浸润和转移的提示为恶性肿瘤。

只有10%的肾上腺髓质的肿瘤是恶性。遗传性肿瘤往往出现于较年轻人群．更常为双侧发病，表现上更偏良性。肾上腺髓质肿瘤通常为嗜铬细胞瘤，之所以如此命名是因为它们的金色或棕褐色的外观。大约有10%的嗜铬细胞瘤发生于任意部位的肾上腺外交感神经系统。偶尔会有神经母细胞瘤发生于青春期晚期或成年人

免疫组化是做出诊断的非常重要的依据。

肾上腺皮质肿瘤通常为腺癌，有转移发生即诊断恶性。这类肿瘤通常发生局部淋巴结和肝脏扩散，如果是恶性的话则比较常见远处转移。

临床表现

肾上腺髓质肿瘤（嗜铬细胞瘤）当与MEN综合征有关时通常好发于青少年，而散发肿瘤则高发于老年人。典型症状表现为突发性头痛、心悸、颤栗和虚汗等。有一些病例可以由症状做出诊断，但是也有少数来自未被诊断出MEN综合征的家庭。严重高血压是一个非常少见但是非常典型的表现之一。

病人通常有很长的病史，但是这种疾病较难诊断。许多医生从来没有遇见过这种病人，但是保持较高的警觉性是非常必要的。

肾上腺皮质肿瘤的表现各不相同。大约有40%的肿瘤是功能性的，其余的是无功能性肿瘤，病人只表现为压迫性症状如腹部或腰部疼痛。当然伴随转移也会有转移灶症状。另外肿瘤可分泌类固醇，例如雌激素、睾丸激素、醛固酮或者是其中多种类，因此随着分泌类固醇种类的不同，症状也随之有所不同。

诊断

- 临床症状——库欣综合征
  ——(女子)男性化
  ——(男子)女性化
  ——神经瘤
- 家族史
- 血清学、电解质、尿液和肝功能检测
- 尿VMA和儿茶酚胺水平

- 血浆儿茶酚胺水平
- 嗜铬粒蛋白检测
- 血尿氢化可的松水平
- 血中雌激素和睾丸激素水平
- 胸部 X 线片检查、腹部超声、B超和 MRI 检查
- 甲状腺超声（针对 MEN 综合征）
- [123]I-MIBG，octre扫描——'肾上腺肿瘤
- 硒基胆固醇成像——皮质肿瘤

表 21.1 肾上腺皮质肿瘤的内分泌症状

症状	激素类型
库欣综合征（ACTH 依赖）	氢化可的松
Conn 综合征/原发性高醛固酮症	醛固酮
（女子）男性化综合征	雄激素分泌
（男子）女性化综合征	雌激素分泌
早熟青春期综合征/肾上腺（性）生殖器综合征	性激素
无功能的	无

治疗

所有这些肿瘤的最主要的治疗是手术切除。这是痊愈的唯一治疗措施。在考虑手术之前有必要对肿瘤进行分级分期，以排除转移的可能性。即使有转移出现，如果肿瘤生长速度较慢或者转移灶较少，仍然可以手术切除原发灶以获得局部控制。手术切除嗜铬细胞瘤需要有经验的多个学科医生共同研究决定。通常来讲，手术切除肾上腺皮质肿瘤的危险性相对较小，但是对于有电解质紊乱的病人术前需要先调节电解质。术后如果有持续的生化紊乱提示有肿瘤残余灶。这就需要跨学科有经验的小组成员共同讨论。

引起 MEN综合征的基因的检测有利于对缺陷的家族成员的检出，并在幼年行预防性手术。施行得当的话可以使发病率降到最低。MCT 的甲状腺切除一般在 5～7 岁时进行。

对于残留的嗜铬细胞瘤或者不能切除的病例，有必要给予对

抗高血压的药物治疗以有效控制血压。如果肿瘤能吸收放射性核素 MIBG，那么可以给予一次治疗剂量 10 000MBq 的 ^{131}I-MIBG，每隔 3～6 个月重复一次。有些肿瘤不吸收 MIBG，那么可以考虑化疗。这些肿瘤传统上被认为对化疗不敏感，但是联合 DTIC 长春新碱和环磷酰胺进行化疗可以达到治疗效果。另外顺铂和依托泊苷也可能有效。

对于不能切除的或者转移的肾上腺皮质肿瘤，米托坦（op-DDD）是一线的治疗药物。这个药可以引发不适的症状并且剂量累加得比较慢，每天最大剂量为 10～12g。达到这类疾病的控制只能是暂时的，6～12个月后便会有肿瘤进展的生化指标表现或者之前的症状又重新出现。美替拉酮、氨基苯乙哌啶酮和酮康唑是二线治疗药物。

化疗的意义非常有限。目前为止没有随机的临床试验，但是似乎顺铂和依托泊苷是最有效的药物。有长期治愈的报道。体外放疗局限于对于有症状的转移灶的治疗，通常是针对骨转移。

神经母细胞瘤

神经母细胞瘤是最常见的儿童颅外实体瘤——大约占所有儿童肿瘤的 6%。肿瘤起源于交感神经支配的组织（肾上腺 30%，腹部 30%，胸部 15%）。发病高峰年龄是 1～3 岁。

胸腔内局限的神经母细胞瘤可以表现为咳嗽，胸痛或者 Horner 综合征或者由胸部 X线扫描检出（基于一个无关症状的检测）。腹部的肿瘤可以表现为腹痛，腹胀或者全身不适。骨或骨髓转移通常可以导致患儿非特异性肢体、关节或背痛，这些有可能被误诊为关节炎或者易怒抑郁综合征。可以有持续的不明原因的发烧。骨髓受累引起的全血细胞减少症引起贫血、皮肤瘀瘢或者全身感染。眼周瘀瘢的出现提示疾病的播散。

用来分期的检查

- 腹部超声
- 腹部 CT 和 MRI
- 脊柱 CT 和 MRI
- 胸部 CT 和 MRI
- 尿儿茶酚胺水平
- 升高的血清神经细胞特异的烯醇酶（neurone-specific eno-

lase，NSE）

- 血清中 LDH 水平——如果很高的话，预后很差
- ^{99m}Tc 或^{123}I-MIBG 扫描

病理表现

形态学上的表现可以从一种和横纹肌肉瘤、PNET 和 NHL 很难区分的、分化非常差的小圆细胞肿瘤到分化非常高的神经节神经母细胞瘤。Shimada 分期综合了年龄、肿瘤坏死程度的评估和基质成分的组成。癌基因 N-*myc* 的扩增、1 号染色体缺失、17 号染色体冗余和二倍体或四倍体的肿瘤都提示较差的预后。

治疗

1 期和 2 期肿瘤

如果没有 N-*myc* 基因的扩增，不管切除是否彻底，这型肿瘤的治愈率都非常高。手术通常在胸部进行，尽管这么做的意义尚存争议，因为可能导致例如 Horner 综合征等后遗症。如果非浸润性肿瘤的活检提示生物学行为良好，那么采取随访观察的策略是正确的。

3 期肿瘤

过去这期肿瘤常规行大剂量化疗，但是现在没有 N-*myc* 扩增的 3 期肿瘤和 2 期肿瘤行为上相似，应采取更为保守的治疗措施。可能的话，应当尝试外科手术清除。如果不可行，可采取非大剂量化疗，例如 OPEC/OJEC，然后行延迟的外科手术。即使清除不彻底也不推荐实施局部放射线治疗。近来广为提倡一种类似 2 期肿瘤的随访观察策略。

对于原发灶的完全清除尚存争议，因为手术通常很难进行，一般需要几个小时的复杂手术过程。主要的问题在于肿瘤在 IVC 和大动脉附近的浸润或者侵袭到肝脏。

术后 MIBG 阳性提示可能有原发灶残余，可以行局部放射线治疗。另外一个选择是行针对 ^{131}I-MIBG 的放射线治疗。给予大剂量的美法仑（左旋苯丙氨酸氮芥）在有的试验作为基本治疗，但还有待于证实。一个随机性研究提示肿瘤无进展生存期延长。另外一种治疗措施是增加剂量，例如每 10 天给一次药或者是逐渐增大环磷酰胺的剂量等策略正在研究中。

4 期肿瘤

这期比较少见的肿瘤出现于不满 1 岁的幼儿，治疗需要在随访观察策略和进行适当的放化疗干预之间做仔细的权衡。大多数病儿可以自行痊愈，但是如果有严重的呼吸困难，那么提倡低剂量的肝区放疗或者低剂量长春新碱或者联合应用环磷腺胺，阿霉素或者顺铂／依托泊苷等。

表 21.2 神经母细胞瘤的国际分期

1 期	局限性肿瘤可以整体切除，有或没有镜下残留灶；典型的同侧或对侧淋巴结镜检阴性（不排除附于肿瘤原发灶并被切除的淋巴结可能是阳性）
2a 期	局限性肿瘤不能整体切除；典型的同侧和非临近淋巴结镜检阴性
2b 期	局限性肿瘤能或者不能整体切除，有同侧非临近淋巴结有肿瘤转移，扩大的对侧淋巴结镜检阴性
3 期	不能切除的单侧肿瘤浸润越过中线，有或者没有局部淋巴结受累；或者局限性单侧肿瘤有对侧局部淋巴结浸润；或者是中线上的肿瘤通过浸润（不能切除）或者通过淋巴结转移向两侧扩散
4 期	任何有远处扩散的原发肿瘤，扩散到远处淋巴结、骨、骨髓、肝脏、皮肤和或其他器官（除了归于 4S 期的以外）
4S 期	局限性肿瘤(像 1、2a 或 2b 中定义的那样)有局限于皮肤、肝脏和或骨髓的扩散(限于 1 岁之内的幼儿)

神经母细胞瘤的筛查

有人尝试通过检测尿中儿茶酚胺的水平升高在 1 岁前筛查神经母细胞瘤。可通过筛查检测出的肿瘤几乎总是比较局限性，肿瘤生物学行为良好，而且这个年龄段的病儿有很高的自发性痊愈可能。筛查使这种肿瘤发病率增加了 1 倍。没有研究证实通过这种方法检测出这种肿瘤降低了接下来的 2～3 年内恶性生物学行为或者转移性肿瘤的发生。较长年龄组的筛查意义正在研究中。

推荐阅读

Mazzaferri, E.L. and Samaan, N.A. (1993) *Endocrine tumors*. Blackwell, Oxford.
Sheaves, R., Jenkins, P. and Wass, J. (1997) *Clinical endocrine oncology*. Blackwell, Oxford.

（包　全译　季加孚　步召德校）

第 22 章　泌尿生殖系癌

肾癌　*290*
Wilms瘤　*294*
膀胱和输尿管癌　*297*
前列腺癌　*301*
前列腺癌筛查　*305*
睾丸癌　*307*
推荐阅读　*313*

肾癌

流行病学和病因学

肾癌在男性(占男性肿瘤的 1.9%）中发病比女性（1.2%）更常见，并且随着年龄的增长发病率逐渐升高，尤其是在 60 岁和 80 岁年龄段最常见。在过去的 10 年间发病率缓慢增长。大约 65%的病人死于此种疾病。

最重要的病因学因素是吸烟。有报道，在城市居民、石油业工人和肥胖者当中发病率也较高。长期肾透析是一个危险因素，还有滥用麻醉药品。

98%的成年人肾癌是散发性的，然而在 von Hippel-Lindau 家族性癌症综合征（1/36 000 出生者）和更为少见的遗传性乳头状肾癌综合征中可见遗传易感性。

病 理

腺癌占肾癌的绝大多数（85%），以前曾被叫做“肾上腺样瘤”或者“Grawitz 瘤”，并且表现为几种组织类型：

- 透明细胞

- 乳头状
- 纺锤样细胞和肉瘤样

移行细胞癌可以发生于肾盂泌尿上皮，并且构成了剩余肿瘤的绝大多数。

症状表现

- 血尿（50%）
- 腰痛（50%）
- 可扪及的肿块（40%）
- 贫血（40%）
- 体重下降（35%）
- 发热（20%）
- 高血压（37%）
- 高钙血症（6%）
- 红细胞增多症（<5%）

肾肿瘤可以局部浸润引起疼痛，偶尔也可导致淋巴水肿，或转移至肺、淋巴结、骨和脑。

辅助检查

- 胸部和腹部 CT 扫描
- 胸部 X 线片
- 有症状提示行头颅 CT 和骨扫描
- 血常规和凝血试验

分期

通常使用 Robson 分期系统。

外科治疗

手术切除所有肿瘤是唯一具有潜在治愈性的治疗方式，只要病人没有转移，健康状况能够耐受手术就应该给予施行。在有局限性转移的病人中，假如健康状况允许，也可以行肾切除术以控制局部症状。有病例报道在肾切除后转移灶可以退变。然而，这毕竟是极少数的，在那些体质虚弱的或者广泛转移的病人中不能依此判定可以施行肾切除术。对于局部肿瘤或没有第二个肾的病人偶尔可以施行部分肾切除术。

对于经过长时间的无病间隔期后出现或者罕见的发生在年轻

健康病人的孤立转移灶偶尔可以施行外科治疗。尽管有个案的证据支持，但是还是缺乏随机性资料。

表 22.1　Robson分期系统

分期	描述	比例	5 年生存率
Ⅰ	限于肾脏内	20%～10%	50%～60%
Ⅱ	扩展到肾周脂肪囊，但仍限于 Gerota 筋膜内	4%～20%	27%～60%
Ⅲ	累及肾静脉或下腔静脉或淋巴结受累	10%～42%	20%～50%
Ⅳ	累及临近器官或转移病变	11%～49%	0～18%

尽管外科治疗是局限期病变的基本方法，但一些病人还是不适合作肾切除术。肿瘤栓塞（梗死）也许可以在控制症状方面提供一些帮助，但其治疗本身就可导致相当的病死率。辅助治疗还未证实对生存有益。细胞毒性化学治疗、内分泌治疗、放射治疗和干扰素都曾试验过。现在的兴趣放在这些研究设置中测试更为复杂的生物学治疗，但还没有任何阳性研究的报道。

自行缓解

在肾癌当中，期待肿瘤的自行缓解是最深入人心的“肿瘤学传说”之一。尽管这必定发生，但真正的概率小于1%，且常常继发于原发肿瘤切除后或伴有免疫激活的事件后，比如可继发于严重败血症之后。这样的消退通常是不持久的。

晚期疾病的治疗

对晚期和／或转移的病人的治疗是为了减轻症状。现在有良好的证据显示对生物学治疗有完全性反应的、非常小的一部分病人可以获得长久的无病生存期。

治疗

放射治疗

放疗可用于疼痛或阻塞性病灶，但只有 50%的病人有效。

更高剂量对于肾切除后持续控制孤立的不可切除性转移灶也许是适当的。

内分泌治疗

根据某些肾肿瘤中孕激素受体的判定和在动物模型中的活性证据，黄体酮被广泛应用。孕激素全身治疗的客观反应率低于10%，依据现代的疗效判断标准很可能只有1%～2%。但是，孕激素的合成代谢效应对于晚期病人常常是有价值的，他们会对治疗感觉良好。

化学治疗

细胞毒药物对肾癌几乎无效。化疗耐药部分是由于正常和恶性肾组织当中多药耐药显性高表达的缘故。单药反应率通常低于15%，对联合方案也不超过25%。长春花素是最常用的药物，但也未对化疗后的生存率有任何增益。

生物学治疗

生物学治疗已在肾癌中被广泛地试验，部分是由于肾癌对化疗耐药，主要还是因为免疫机制是构成偶发的转移灶自发消退的基础的这个假设。另外，见于某些病人的长时间间隔的复发和在免疫抑制病人中肾癌发病率升高，提示某些内在的免疫监视可能在肾癌病人中起作用。

IL-2是最广泛试验的生物学制剂，对晚期病人的反应率在10%～25%。在那些放疗完全消退的病人中有显著的生存效益，在少数病人中可产生持久的消退。

IL-2使用的最初研究是静脉内高剂量应用，要么单独使用，要么与淋巴因子激活的LAK细胞联合应用。这些方案伴有相当的并发症发病率，尤其是毛细血管渗漏综合征，某些甚至可以致死。

具有较小毒性的IL-2皮下给药方案很可能是等效的，尽管比较性研究还未证实联合治疗方案的益处，但还是可以与IFN-α和／或细胞毒素联合应用。在一项重要的转移性肾癌（MRC）试验中，作为单药，皮下给予干扰素也有大约15%的有效率，其应用已证实比内分泌治疗具有生存优势。

预测生物学治疗后反应良好和生存时间长的预后因素包括：

- 诊断至复发的时间长
- 肾切除术

- 良好的行为状态
- 作为唯一病变部位的肺转移灶

移行细胞癌

这些肿瘤发生在肾的集合系统，也许伴有输尿管和膀胱的移行细胞癌（TCC）。它们的生物学特点、治疗和预后与膀胱的移行细胞癌相似。

Wilms 瘤

引言

Wilms 瘤是一种发生于肾的胚胎性肿瘤。典型的 WT“三联像”具有间叶组织、胚芽组织和上皮组织成分。骨转移性肾肿瘤（透明细胞肉瘤）和恶性棒状晶体肿瘤在病理上和遗传上是 2 个明显区别的实体，具有各自临床过程。

WT 占所有儿童期肿瘤的 8%。诊断的高峰年龄在 3～4 岁间。10 岁以后则非常少见，但也偶见于成年人。

有许多情况被认为易形成 WT：

- 泌尿生殖系畸形
- 单侧肢体肥大
- 虹膜缺失
- Beckwith-Wiedeman 综合征
- Denys-Drash 综合征
- Perlmann 综合征
- Simpson-Golabi-Behmel 综合征

然而这组病人仅占所见全部情况的小部分。

临床特征

- 腹部肿块——腰部光滑、圆形和分叶状肿块
- 疼痛
- 血尿
- 高血压

辅助检查

- 腹部超声检查确定来源器官和腹腔内扩散程度

- 胸部 X 线片了解有无肺转移
- 全血细胞计数了解有无肿瘤造成的失血性贫血
- 凝血时间和部分凝血酶原激酶时间——有些病人可以罹患 von Willebrand 病
- 尿素、肌酐和尿分析了解有无肾功能异常
- 尿儿茶酚胺检查排除神经母细胞瘤
- 胸腹部 CT 扫描
- 在手术前了解单侧肾功能是十分重要的，静脉尿路造影（intravenous urogram，IVU）、DMSA 扫描或胸/腹 CT 扫描末造影剂排泄检查在这方面是有用的。

病理

通过组织学表现可将肿瘤分为 2 大组：

有利组织学——迄今较大组

- 典型的“三联像”组织学——上皮性、胚芽性和间叶性成分共存
- 棒状晶体样成肌细胞分化，比如细胞与胎儿棒状晶体样成肌细胞相似
- 单形性上皮细胞的变量

不利组织学

- 偶尔在三联像瘤中观察到的退行发育是不利的，常常是补丁性的主要的不利组织学类型很可能是有明显区别的肿瘤 而 不 是 Wilms 瘤的简单变量
- 儿童期骨转移性肾肿瘤
- 恶性棒状晶体样肿瘤

治疗

强有力的证据表明 Wilms 瘤应该仅在儿童肿瘤中心治疗，此处没有临时的不经意的临床医学家的位置。儿童肿瘤学专家总是发现自己正在出乎意料地治疗着患有 Wilms 瘤的孩子，在这个中心内有外科医生、放射治疗医生、儿科医生或者神经科医生协作。

外科手术

根治性外科手术是并且必将继续是治疗 Wilms 瘤的基本手段。对手术干预的时机、经皮针吸活检的位置和是否应用术前化

疗还有争议美国坚定地支持立即手术，并继以辅助治疗。相比之下，欧洲国际儿童肿瘤协会（international society of paediatric oncology，SIOP）试验组对应用术前治疗进行了一系列试验，并且证实后者更优。在某些情况下，术前治疗也许是有益的，这点越来越多地被认识到。

为了解决这 2组提出的问题，UKCCSG正在进行一项前瞻性随机试验，比较立即手术继以 6 周化疗和延迟手术的差别。

辅助治疗

应用化疗和放疗作为外科手术的辅助手段现在仍是治疗 WT 的必要组成部分。由美国国家 Wilms 瘤研究组（national Wilms' tumour study，NWTS)、SIOP 和英国儿童癌症中心（UK children's cancer study group，UKCCSG）进行的多中心协作试验得出的结果已经取得了治疗上的主要进展。所有治疗方案的必要部分是肿瘤的"分期"。NWTS 的分期系统是：

- Ⅰ期　肿瘤限于肾被膜内并且可以完全切除
- Ⅱ期　肿瘤达肾被膜外但可以完全切除；术前曾作过活检或穿刺但仅限于肾窝
- Ⅲ期　肿瘤达肾被膜外并且不能完全切除；肾门或主动脉旁淋巴结转移
- Ⅳ期　血行转移，例如：肺、肝、骨或脑
- Ⅴ期　双侧肾母细胞瘤

表 22.2　NWTS1、2和 3的主要发现

NWTS 1	
Ⅰ组	2 岁以下病人不全需要放疗
Ⅱ/Ⅲ组	AMD+VCR 优于任何单独用药
Ⅳ组	手术前应用 VCR 无益
其他发现	组织学分化不良和淋巴结转移是不利因素
NWTS 2	
Ⅰ期	不论年龄大小，没有病人得益于放疗
	使用 6 个月 VCR 和 AMD 等效于 15 个月
Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期	VCR+AMD 联合 doxo 可以改善生存率
其他发现	Ⅱ期和Ⅲ期生存率相同。局部种植和肾静脉浸润不影响结果

续表

NWTS 3	
Ⅰ期	VCR+AMD 10 周治疗等效于 6 周
Ⅱ期	加强的 VCR/AMD 等效于 3 药治疗
	附加放疗不影响生存率
Ⅲ期	加强的 VCR/AMD 等效于 3 药治疗
	10Gy 肾窝放疗等效于 20Gy
其他发现	VCR/AMD/doxo 附加环磷酰胺不改善生存率

注：VCR=长春新碱；AMD=放线菌素 D；doxo=阿霉素

表 22.3　NWTSⅢ中病人的结果

分期	2 年无复发生存率（%）	2 年总生存率（%）	治疗
Ⅰ	92	97	10 周 VCR+AMD
Ⅱ/Ⅲ	87	91	15 个月 VCR+AMD +doxo
Ⅲ	78	86	10Gy 放疗+VCR+AMD+/−doxo
Ⅳ+UH	72	81	

UH=差的组织学

表 22.4　NWTS1 中病人的结果

分期	3 年无事件生存率（%）	3 年总生存率（%）	6 年无事件生存率（%）	6 年总生存率（%）
Ⅰ	90	96	89	96
Ⅱ	85	94	85	93
Ⅲ	82	83	82	83
Ⅳ	58	65	50	65

膀胱和输尿管癌

病因学

早在 90 多年前就证实了染料工业的工人形成膀胱癌的职业

性危险因素。在动物实验中也证实了 2-萘胺是导致膀胱癌的物质，并且对于在染料和橡胶工业中工作的人群，相关致癌物的危险性更高。现在，已知人类膀胱致癌物质所认定的危险因素不仅包括上述这些工业，还有从事以下工作的人：

- 煤气工程
- 侵蚀性管理
- 实验室工作
- 污水工作
- 纺织品印染
- 生产引火物

膀胱鳞癌与血吸虫卵沉积所致的慢性膀胱感染有关。

吸烟被认为可以使患膀胱癌的危险性增加 2～6 倍 。

流行病学

在美国，60～69 岁的男性，随着年龄的增长，膀胱癌的发病率增长 90/100 000 ，同年龄段的女性增长 26/100 000。70～79 岁的发病率几乎增长 1 倍。

病理

英国的尿路上皮肿瘤大多数是移行细胞癌。尽管原发移行性肿瘤可以鳞状化生，但单纯性鳞癌和腺癌也要占 5%。膀胱腺癌与其位于膀胱顶部的表现之间的这种联系常与永久性的脐尿管残留有关。这种类型的肿瘤也见于先天性膀胱外翻畸形。

原发鳞癌是膀胱血吸虫病最常见的亚型。移行性癌有许多特征性的染色体异常，尤其是包括 9 号染色体缺失。其他常见的异常包括 *p53* 基因突变，它在晚期癌中更常见，而且与治疗失败的危险增加有关。

移行性癌的特点根据分级和局部 T 分期。分化良好的肿瘤与早期密切联系。绝大多数近期的报告都是基于 UICC 的 TNM 分期方法（1987）:

- T1 肿瘤限于尿路上皮
- T2 肿瘤浸润浅肌层
- T3 肿瘤侵及深肌层并穿透膀胱壁
- T4 肿瘤侵犯临近器官

即便肿瘤处于局部，T 分期也与预后高度相关，T1 肿瘤的 5 年生存率是 75%，T2 是 40%～50%，T3 是 20%～30%，而

T4 则 10%或更少。近来，对 UICC 的 TNM 分期作了修订(1997)。

典型的转移部位包括：

- 盆腔和主动脉旁淋巴结
- 肺野
- 肝脏
- 骨

越来越多的发现骨转移发生在更多的病人通过联合化疗使疾病得到了全身控制时。

临床表现

尽管某些病人表现为尿频、排尿困难或转移症状，但肉眼血尿仍是最常见的表现。

血尿可以通过尿液分析证实，也可以通过尿细胞学检查和膀胱镜发现。静脉尿路造影可以证明病变是否涉及输尿管，通过膀胱镜下原发肿瘤切除可以确定诊断。在此检查过程中，进行双合诊，并结合活检所发现的肿瘤浸润深度的相关证据可以确定肿瘤的 T分期。胸腹部的 CT 扫描可以获得淋巴结及远处转移的分期。MRI是观察病变局部扩展范围和有无盆腔淋巴结转移的又一优秀选择。

许多情况下，膀胱根治切除术后所确立的分期与单纯临床检查所确定的分期不同。这对于比较不同治疗方案很重要。

治疗选择

- 表浅肿瘤（Ta 和 T1）
  ——切除
  ——表浅复发是常见的（60%）
  ——分化程度低，预后较差
- 频繁复发/高危肿瘤
  ——膀胱内化疗：丝裂霉素 C，阿霉素
  ——膀胱内免疫治疗：BCG
  膀胱镜监测
  减少复发；对生存率无远期效果
- 侵犯肌层的局部肿瘤
  ——根治性放疗
  ——根治性膀胱切除术

——偶尔可放疗后继以挽救性膀胱切除

- 转移性病变

——姑息性化疗

——通常2年后复发

外科治疗原则

通常的方式是男性患者行膀胱前列腺切除术，女性行膀胱前剜除术并切除局部淋巴结。膀胱切除伴尿流改道——最常见的是非反流性回肠膀胱术接尿袋。并发症包括男性性功能丧失，女性丧失阴道。对病人来讲，手术前得到专业肿瘤治疗医生的建议是重要的。

在专业中心，在有选择的病人中实施根治性膀胱全切除术，并行以回肠膀胱成形的方式重建尿道的可控性改道是可以取得良好结果的。这可以使尿流可控，而且在有经验的中心，外科并发症发生率低于10%，手术死亡率低于2%。

基于CT扫描的根治性放疗可以增加准确度，使放射量测定更精确。通常，行全膀胱治疗以包括尿路上皮其他部位危险的亚临床病灶。技术使用三或四野照射，一般的分割方案包括64Gy，分32次，超过6.5周或者55Gy，分20次，超过4周。大多数病人放疗期间会有一些副反应，比如尿频和排尿困难，偶尔会有痛性尿淋沥需服止痛药。也会有直肠炎伴腹泻。此类型的长期副反应不多见。

化疗

联合化疗对不可治愈性的膀胱癌病人减轻症状方面具有确定的作用。M-VAC方案包括：

- 甲氨蝶呤
- 长春花碱
- 阿霉素
- 顺铂

CMV方案包括：

- 顺铂
- 甲氨蝶呤
- 长春花碱

这些方案都是具有毒性的，特别对那些一般状况差的老年患者。它们在杀伤原发肿瘤的同时也会损伤肾功能，并且会在大约

50%～60%的病人中取得减轻症状的效果。然而完全反应不多见（约 20%），且延长的完全反应更少见（少于 20%）。

现在正在研究作为局部病变的辅助治疗手段，化疗是应先于还是后于局部治疗手段手术或放疗。迄今，化疗在这方面的作用还有争议，因为试验未能显示临床上其对生存率具有显著的影响。

治疗前景

治疗膀胱癌在研新药包括紫杉醇、吉西他滨和异环磷酰胺。这些药物对局部肌层侵犯的病人作为肯定的局部治疗手段的补充作用还在不断地研究

治疗中的争议

表浅的和分化程度差的肿瘤

常规上，这些肿瘤行经尿道切除。然而由于预后相当差，已促使人们用细胞毒药物、BCG 膀胱内化疗或膀胱外放疗这些辅助治疗手段进行研究。研究结果尚在等待中。

局部肌层受侵肿瘤

国际上，最普遍的治疗模式是根治性膀胱切除术。比较膀胱切除和根治性放疗的前瞻性试验没有显示出生存率的显著差异，为了肿瘤控制的同时又保留器官功能．一些临床医生和病人更愿意选择使用放疗。可以确定为恰当的局部治疗措施的那些改良的肿瘤治疗的创新和其他方法应能使病人既保留了器官功能又使局部复发危险低，这才是较好的选择。

局部病变的辅助化疗

迄今为止所报道的试验还未证实早期辅助化疗在临床上具有显著的疗效，现在还在探索更强的方案。化放疗联合是最近报道的有希望的结果。

前列腺癌

引 言

前列腺癌是最具争议性的恶性肿瘤之一。其发病机制很明显

是雄激素依赖性的，40岁以前被阉割的男人很少罹患。年龄是最重要的危险因素，据估计超过80岁的男人中70%具有前列腺癌变的组织学证据。 5%的病例是由于遗传了易感基因如*BRCA1*。其他临床发现比如非洲裔美国人发病率高无法解释。

在过去的20年间，美国和欧洲前列腺癌的发病率和死亡人数上升。由于用测定血清PSA诊断前列腺疾病的这项化验的发展，越来越多的病人在病变早期即得到诊断。 1974年英国超过50%的病人呈现为转移病变。 20年后，超过50%的病人由于PSA的检测使病人在没有任何前列腺病变症状的时候即得到诊断。

PSA的应用证明是一个不太明确的进展。 1995年，在美国随着PSA检测在无症状男性中的广泛应用，近400 000人被诊断为患了前列腺癌；同一年中大约38 000病人死于前列腺癌。欧洲有85 000人被诊断，20 000左右人死于前列腺癌。这些数字表明，在美国有太多的病例得到了诊断，且在没有明确证据的情况下受到治疗，以至于他们不死于这个疾病，或者表示欧洲病人诊断太晚而未能得到治愈性的治疗以致高死亡率接踵而来。无论哪种情况，其净结果都是更多的病人呈现为早期疾病，并需要用适当的治疗策略去治愈那些可以治愈的病人，去减轻那些不能治愈的病人的痛苦。

疾病评价

- PSA检测
  - ——在英国不推荐常规筛查
  - ——在所有有症状的病人中检测
  - ——PSA>4ng/ml：临床怀疑，需要经直肠超声检查并针吸活检
  - ——PSA>50ng/ml：常有远处转移
- 病理学分级：Gleasons评分预测行为
- 在选择性的病人中行同位素骨扫描、CT和MRI

表 22.5 前列腺 TNM 分期

T0	无肿瘤证据
T1a	肿瘤偶然在TURP中发现（癌组织<5%被切除组织）
T1b	肿瘤偶然在TURP中发现（癌组织>5%被切除组织）
T1c	肿瘤不能扪及，但可以确认PSA升高

续表

T2a	肿瘤累及不超过半叶
T2b	肿瘤累及超过半叶，但未累及两侧叶
T2c	肿瘤累及两侧叶
T3a	一侧突破被膜
T3b	突破双侧被膜 肿瘤累及精囊
T4	肿瘤侵犯膀胱颈、直肠和盆腔侧壁

局限性前列腺癌的治疗

直径 1cm 的局限性前列腺癌病人，不论年龄，将有超过 50%人在 8 年内发生远处转移。而且，骨转移灶超过 10处并有转移症状的病人不管用任何最佳的姑息治疗，也会在 3 年内死亡。在疾病谱的这些极端情况之间的患者，应根据病人及其癌症的需要对他进行个体化治疗。

限于器官的疾病

- 年龄小于 70 岁
- 合并症不明显
- 考虑局部根治性治疗
  ——前列腺切除术
  ——放疗
- 没有临床试验
- 可以行腹腔镜下淋巴结切除分期
- 外科手术会对病变的长期局部控制较好，但对生存率的影响不确定
- 高剂量的正投射放疗或短距离放疗也许不错
- 并发症
  ——根治性前列腺切除术： 50%阳痿；8%～15%长期早泄
  ——根治性放疗：40%阳痿 直肠刺激／膀胱激惹症状但无尿失禁
- 大于 70病人
  ——“随访观察”方针

局部广泛性疾病

- 局部 T3、T4 疾病手术或放疗不能根治性治愈
- 新辅助抗雄激素治疗效果好——假如接着放疗，效果优于单独放疗

淋巴结阳性疾病

- 美国——根治性前列腺切除术后行外科去势
- 欧洲——激素治疗和放疗
  ——在 M_0 的病例中，早期激素治疗可以延长生存期

转移性疾病的治疗

一旦肿瘤播散超过局部淋巴结，特别是假如有骨转移存在，那病人不论年龄大小，死于前列腺的可能性是 75%。然而激素治疗能容易地使疾病获得有用的减轻。

许多治疗措施会被用于产生大量相同的生物学效应，即停止雄激素对癌症生长的驱动作用。下述方法会在大约 70%的骨转移病人中产生症状效应，中位反应时间 12～18 个月：

- 外科去势
- 雌激素（因为心血管毒性不再应用）
- 甾体类抗雄激素药物，如去乙酰环丙氯地孕酮（最好避免长期应用，因为偶有肝脏毒性）
- 非甾体类抗雄激素药物（氟硝基丁酰胺）
- 用促黄体生成素释放激素（LHRH）类似物药物去势

超过 20%的病人将持续反应达 5 年之久。其代价是长期去势的毒性，包括；

- 性欲和性功能丧失
- 潮热
- 体型改变
- 精力缺乏
- 注意力不集中
- 骨质疏松

尽管初期报道提示联合应用药物去势和抗雄激素治疗（最强的雄激素阻断或 MAB）优于单一治疗，但近期的 Meta 分析显示单一治疗和联合治疗效果相当。至少 30%的病人在一线的雌激素抑制剂治疗复发后仍会对后续的药物或外科去势有反应。另

外，一些病人有抗雌激素药物撤除反应。然而，二线和三线内分泌治疗的反应是不完全的和短期的，最终病人还是出现激素难治性远处转移。尽管报道过此病对蒽环类药物及其相关的米托蒽醌治疗有反应但化疗的效果还是差的。

放疗对减轻骨和软组织晚期病变是有用的。静脉内注射放射性元素锶（150MBq）被证实对缓解骨痛和延缓有症状骨转移的进展有效。

前列腺癌筛查

引言

前列腺癌是英国第二常见的癌症死亡原因，每年致死逾9 500人。前列腺癌发病率似乎还在上升。很难知道这反映的是所发现病例数的真正增加，还是反映了男人寿命延长且未死于其他原因。从直觉上来看，前列腺癌的早期发现而使其早期治疗，治愈率升高是显而易见的。

美国从历史上治疗就比英国激进，其前列腺癌死亡率已经下降（尽管发病率在上升）。外科学家把这个归结于更早手术。资料并不完全支持此观点。

筛查可以被定义为在明显正常的男人中测试以发现那些具有未被识别的前列腺癌的人。筛查的最终目的是通过在症状出现前发现和治疗从而降低发病率和死亡率。

步骤

筛查前列腺癌涉及对无症状男人进行检查，首先要进行肛门指诊（digital rectal examination，DRE）和抽血检测PSA。若哪些人DRE怀疑或PSA升高，然后行经直肠超声检查（TRUS）和／或活检，活检可在前列腺随机部位，也可在可疑区域。

然后那些确有此病的人可以被分期并接受治疗，比如根治性前列腺切除或根治性放疗或监测直至出现症状。

全国性筛查

德国从1978年就进行前列腺癌筛查，比利时每年的保险体检就包括直肠检查。法国职业健康服务已经为50～65岁的男性

进行 PSA筛查。然而对这样筛查的有效性没有一致意见。美国国家癌症研究所认为没有足够证据证实随着通过 DRE、TURS或血清标志物的筛查降低了前列腺癌的死亡率；而美国泌尿协会和美国癌症医学会却发表了指南，提倡每年对 50 岁以上男性进行 DRE 和 PSA检测。尽管正式的筛查未广泛展开，但世界许多地方病例发现是肯定明显的。

已有大量小的筛查研究，但许多依赖于愿意接受筛查邀请的志愿者．并且这就引入了选择偏倚

局限于前列腺的癌症可以是缓慢生长的，也许就病人来说生物学上并不显著．而经筛查发现的肿瘤的 70%是器官局限性的，且具有通过根治性前列腺切除术使之根除的潜在可能。手术后 10 年 PSA不能测及，可以说明病变得到根除。

通过筛查也许更有可能发现生长缓慢或潜伏的肿瘤，但可能会有较长的前临床阶段。要是能应用筛查许多年的话，发现这些肿瘤的比率会提高的。

引入筛查前必须提出的其他因素包括筛查病态——筛查引起的焦虑，尤其是对那些占很大比例的、被发现初始结果具有假阳性的人。最后，大概也是最重要的，就是缺乏对早期前列腺癌有效治疗的确凿证据

对最初的筛查是否包括 DRE 还有争论。尽管其应用增加了发现的癌症数量，但有些证据显示 DRE 会漏掉某些威胁生命的肿瘤。英国的 2组 GP研究中，DRE和 PSA 检查对一般的男性成员是可接受的，但在比利时和荷兰更大组的试验研究中，当 2 项检测都应用时．其接受率低至 35%～40%。英国男性对用血液测试筛查其他疾病的接受率高达 60%。

血清 PSA 和 DRE 筛查的联合应用使其总癌症发现率高于单独应用任意一种，达 4%～6%。然而这意味着被筛查人群的 20%将需要活检。假如只应用 PSA，接受活检的 3 个人中必定会发现 1 例前列腺癌。在以 PSA 为基础的筛查中，根据最初的筛查所发现的癌症中， 97%在临床上是局限于前列腺的

进行筛查的理由似乎是强有力的，除了一个主要的缺陷，即没有任何随机对照试验有足够的证据发现通过医学干预对死亡率有任何的改善不久后将报道 2项旨在评价对筛查发现后的前列腺癌进行的随机治疗的试验——美国的 PIVOT 研究和一项较小的斯堪的纳维亚人的研究。

在那些器官局限性前列腺癌的病人中，约 90%在根治性前列腺切除术后 5 年没有 PSA 再度升高，约 70% 只有前列腺被膜局灶穿破的病人也是如此。许多病人在 PSA 检测前就被发现有淋巴结阳性，但现在的趋势是对 PSA水平较低的病人施行手术，并且把注意力集中在那些理论上可以治愈的病人。

支持前列腺筛查的资料缺乏并不意味着筛查的益处就不存在。

睾丸癌

引言

大多数睾丸癌是生殖细胞肿瘤。生殖细胞肿瘤相对少见，在全部男性恶性肿瘤中排第 14 位。然而它在青年男性（20～40岁）中是最常见的恶性肿瘤，且在过去的 30年间发病率增长了 1 倍。发病率增加的原因不清楚。此病所影响的年龄组和大部分病人即便已经转移时也大多还可治愈的现象使它成为对肿瘤学家特别重要的疾病。它是即便转移后仍可治愈的少数实体瘤之一，且总生存率约 90%。

病理

生殖细胞肿瘤来源于生殖性上皮细胞，并且精原细胞瘤和畸胎瘤都被认为是来于前期存在的原位癌。在英国，最常用的仍是英国的分类方法。

精原细胞瘤和畸胎瘤的自然史不同，并且这些区别很大程度上指示了二者之间治疗上的变化。大多数精原细胞瘤（75%）呈现为 I 期疾病——即没有转移的证据。播散一般是可以预测的，最先转移到主动脉旁淋巴结，接着到达膈上淋巴结，而后达其他转移部位。

睾丸畸胎瘤大约只有 50%呈现为 I 期疾病，且其播散一般是不可预测的，其血源转移比精原细胞瘤发生的早。此外，畸胎瘤在 75%的病例中产生标志物 HCG 和/或 AFP，另一方面，尽管约 25%精原细胞瘤会有 HCG 升高，但它还是没有可靠的肿瘤标志物得以监测。LDH 可以在 2 种肿瘤中都升高，它在定义预后组方面是有用的，但对于监测治疗反应或后继复发不是一个可靠的标志物。

表 22.6　睾丸癌病理分类

英　　国	WTO
精原细胞瘤	**精原细胞瘤**
精母细胞性精原细胞瘤	精母细胞性精原细胞瘤
畸胎瘤	**非精原细胞性生殖细胞肿瘤**
分化型畸胎瘤（TD）	成熟畸胎瘤
中间型恶性畸胎瘤（MTI）	胚胎性癌加畸胎瘤（畸胎癌）
未分化型恶性畸胎瘤（MTU）	卵黄囊瘤，胚胎性癌
滋养细胞型恶性畸胎瘤(MTT)	卵黄囊瘤；绒癌

临床表现

- 睾丸上／内肿块
- 转移 ——背痛（主动脉旁淋巴结）
  ——胸部症状（肺继发转移）
- 分化诊断　　附睾睾丸炎

睾丸生殖细胞肿瘤的最初治疗

这包括：

- 双侧睾丸超声
- 胸部X线片
- 血睾丸肿瘤标志物水平（AFP、HCG 和 LDH）

转移明显广泛的病人，立即推荐化疗也许是必要的，但一般最初的治疗将是腹股沟睾丸切除术。有原位癌高度危险的应考虑行对侧睾丸活检。这样的病人包括那些有睾丸下降异常史的人、小睾丸的（小于 12ml）和年龄小于 30 的人。进一步分期调查通常将在手术后进行。

分期调查和预后分组

分期调查在所有的病人包括一个胸、腹部和盆腔的 CT 扫描。对 HCG 高（高于 10 000IU/L） 或纵隔增大的病人建议行脑部扫描。假如肿瘤标志物升高的话，应该在手术后连续检测以评价它们是否在根据一个满意的半衰期（AFP 为 4～6 天，HCG 为 24 小时）下降。其他调查如骨扫描在有特殊提示时是有必

要的。

直到最近 RMH 分期仍被用于畸胎瘤和精原细胞瘤。 IGCCC 预后分组现在更为适用，尤其对畸胎瘤。

表 22.7　RMH 分期

分期	描述
Ⅰ	睾丸以外无肿瘤证据
ⅠM	同上但有持续升高的肿瘤标志物
Ⅱ	横膈以下淋巴结受累
ⅡA	最大直径<2cm
ⅡB	最大直径 2～5cm
ⅡC	最大直径 5～10cm
ⅡD*	最大直径>10cm
Ⅲ	横膈上和下淋巴结受累
	腹部淋巴结 a、b 和 c，同上
	纵隔淋巴结 M+
	颈部淋巴结 N+
Ⅳ	淋巴以外转移
	腹部淋巴结 a、b 和 c，同上
	纵隔或颈部淋巴结同Ⅲ期
	肺：
	——L1　<3 处转移
	——L2　多发转移，直径<2cm
	——L3　多发转移，直径>2cm
	肝脏受累 H+
	其他指定部位

* ⅡD 期是在 1989年的精原细胞瘤共识大会上制定的

表 22.8　IGCCCC 预后分组

畸胎瘤（NSGCT）	精原细胞瘤
符合以下全部预后良好：	
睾丸/腹膜后原发	任何原发部位
没有非肺脏转移	没有非肺脏转移
AFP<1 000ng/ml	AFP 正常

续表

畸胎瘤（NSGCT）	精原细胞瘤
HCG＜5 000iu/ml	任何 HCG
LDH 1.5 倍于正常上限	任何 LDH
56%的畸胎瘤：5 年生存率 92%	90%精原细胞瘤：5 年生存率 86%
符合以下任一为预后中等：	
睾丸/腹膜后原发	任何原发部位
没有非肺脏转移	非肺脏转移
1 000＜AFP＜10 000ng/ml	AFP 正常
5 000＜HCG＜50 000iu/ml	任何 HCG
1.5 倍正常上限＜LDH＜10 倍正常上限	任何 LDH
28%的畸胎瘤：5 年生存率 80%	10%精原细胞瘤：5 年生存率 73%
符合以下任一为预后差：	
纵隔原发	此组无病人
非肺脏转移	
AFP＞10 000ng/ml	
HCG＞50 000iu/ml	
LDH＞10 倍正常上限	
16%的畸胎瘤：5 年生存率 48%	

精液贮存

可能需要进一步治疗的病人应考虑在早期阶段进行精子计数和贮存。应记住达 50%的睾丸生殖细胞肿瘤会表现为不育。

治 疗

精原细胞瘤和畸胎瘤的治疗取决于疾病的分期，并且涉及癌症治疗的所有 3 种主要模式——外科手术、放疗和化疗

原位癌的治疗

原位癌将进展成为浸润癌，不论精原细胞瘤还是畸胎瘤自诊断后 5 年都会有 50%产生浸润癌。一旦做出诊断，即便也许不需立即治疗，但也应该给予治疗。睾丸低剂量放疗（20Gy 分 10 次，超过 2 周）可以根除原位癌。这个治疗的优点是在大多数的病例中它不会影响 Leydig细胞的功能。

Ⅰ期精原细胞瘤的治疗

- 20%的精原细胞瘤在睾丸切除后复发
- 90%的复发在主动脉旁淋巴结
- 对主动脉旁／盆腔淋巴结放疗减少复发至 4%
- 对 Ⅰ 期精原细胞瘤的化疗目前还在试验
- 对所有分期进行主动脉旁淋巴结放疗（T_{10}～S_1）
- 盆腔淋巴结受累的危险因素
  ——以前有腹股沟-阴囊手术史
  ——睾丸下降异常
- 如果存在危险因素则给予盆腔淋巴结放疗
- 静脉尿路造影辨识肾脏位置
  ——对肾脏限制放疗
  ——马蹄肾是放疗的禁忌证
- 放疗的标准剂量是 30Gy，分 15 次，超过 3周
- 放疗的副反应——恶心
  ——疲乏

ⅡA和ⅡB期精原细胞瘤

- 放疗——30Gy，分 15 次，超过 3 周

ⅡC、Ⅲ和Ⅳ期精原细胞瘤

- 化疗
- 老年病人中的毒性
- 博来霉素肺炎普遍

Ⅰ期畸胎瘤

- 仅行睾丸切除术后的复发率——25%
- 血管或淋巴浸润复发率——50%

- 如果血管或淋巴浸润　　2个疗程的 BEP 减少复发率至 1%
- 无血管或淋巴浸润——监测（治愈率 90%）
- 监测是“主动的”

——第 1 年每月临床检查

——第 1 年 3 次 CT 扫描

——80%复发病人第 1 年这样做

Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期畸胎瘤

- 转移的标准治疗——博来霉素

  ——依托泊苷

  ——顺铂
- 治愈率——预后良好组（90%）

  ——中等组（75%）

  ——预后差组（50%）
- 高剂量化疗，骨髓或干细胞移植的作用——不清
- 化疗副反应普遍

——肾病

——神经病

——耳毒性

——博来霉素肺炎（10%是致命的）

- 在专科中心效果较好
- 监测反应——扫描，肿瘤标志物

化疗后手术或残余肿块

对转移性睾丸畸胎瘤化疗后仍存在的残余肿块应行手术切除。这些大多数位于腹膜后而且广泛，完全切除常需艰难的手术。残余肿块可能包含分化的畸胎瘤、纤维化或真正能存活的肿瘤组织，进一步化疗也许是需要的。通常仅在标志物正常时才施行手术。

残余肺部肿块可能的情况下也应切除。尤其当大多数病人还将要使用博来霉素时，手术中经历过的外科技术和麻醉风险问题仍要求病人还去一个中心看病并做手术。

接着转移性病变的基本治疗之后，和那些复发的病人一样相当严密的随访是必要的，挽救性治疗在 25%的病例中是有效的。

非生殖细胞睾丸肿瘤

这些占睾丸肿瘤的非常小的一部分。比如起源于 Leydig 细

胞的间质瘤一般认为是良性的，但在大约 10% 的病例中也有过转移的报道。不幸的是，原发瘤的病理学检查不能很好的提示转移倾向，给治疗带来困难。进行正常的分期检查并监测这样病人约 2 年是适当的睾丸淋巴瘤是老年男性恶性肿瘤中最常见的，其治疗原则与源于其他部位的淋巴瘤相同。

心理学问题

毫无疑问，伴随患有生殖细胞肿瘤的男性被诊断和接下来的治疗会产生严重的心理疾病。在许多病人中仅有一个睾丸缺如就被认为是残缺不全的人，因而可能的时候应该植入一个睾丸假体。对这些病人最佳的支持还不清楚，但心理学的帮助该是可以获得的。

推荐阅读

Atzpodien, J. *et al.* (1990) Home therapy with recombinant interleukin-2 and interferon α- 2b in advanced human malignancies. *Lancet* 353, 1509–12.

Cookson, M.S., Herr, H.W., Zhang, Z.F., *et al.* (1997) The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 158, 62–7.

MRC Renal Cancer Collaborators. (1999) Interferon-α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 353, 14–17.

Raghavan, D., Shipley, W.U., Garnick, M.B., Russell, P.J., and Richie, J.P. (1990) Biology and management of bladder cancer. *N Eng J Med* 322, 1129–38.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2000). *Management of adult testicular germ cell tumours: a national clinical guideline.*

（许开宇译　季加孚校）

第 23 章 妇科肿瘤

卵巢癌 *314*
宫体癌 *318*
宫颈癌 *321*
阴道外阴癌 *325*
滋养细胞肿瘤 *328*
推荐阅读 *334*

卵巢癌

引言

卵巢癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一，居于第 5 位，每年有将近 6 000 例新发病例，而死于该病的妇女超过 4 000 例。该病的好发年龄大于 55 岁，在 65～75 年龄组达到高峰。治疗包括手术及化疗。20 多年来卵巢癌的化疗多以铂类为主。

病因

卵巢癌的发病风险与妇女一生中排卵周期的数目及多产有关。口服避孕药可以预防卵巢癌，而不孕则增加了罹患卵巢癌的风险。卵巢癌患者中有不到 5%的患者具有明确遗传性，这种遗传性被认为与 *BRCA1*、*BRCA2* 或 Lynch Ⅱ家族有关。

病理

超过 80%的卵巢恶性肿瘤是上皮性肿瘤，其余的则为生殖细胞和间质细胞肿瘤。上皮性卵巢癌通过细胞类型（浆液性、粘液性、内膜样、Brenner和混合性）和细胞分级分类。

CA125

80%的晚期卵巢癌患者血清 CA 125 水平升高。血清 CA 125 是监测肿瘤对治疗的反应以及发现早期复发的有价值指标。但是 CA 125 并不是卵巢癌的特异性指标，在其他腹膜病变中也可以升高。

临床表现及分期

大多数妇女发病时肿瘤已发展到卵巢以外，累及腹膜及其他盆腹腔脏器。最常见的症状是腹部不适和腹胀，其他症状还可见阴道出血以及胃肠和泌尿系统症状。

卵巢癌最主要的预后因素是分期和术后残余病灶的大小。以分期为标准，其 5 年生存率分别为：

- Ⅰ期 75%
- Ⅱ期 45%
- Ⅲ期 20%
- Ⅳ期 <5%

表 23.1 卵巢癌分期

分期	描述
Ⅰa	肿瘤局限于一侧卵巢
Ⅰb	肿瘤局限于两侧卵巢
Ⅰc	肿瘤局限于Ⅰ期，但是肿瘤包膜破裂或腹水中找到肿瘤细胞
Ⅱ	肿瘤盆腔内扩散
Ⅲ	肿瘤有盆腔外腹膜种植或小肠受累，腹膜后或腹股沟淋巴结转移
Ⅳ	远处转移

大多数患者发病时已是晚期（Ⅱ～Ⅳ期），故预后不良。术后无肿瘤残余灶的晚期卵巢癌患者，3年生存率为 75%，术后残余灶小于 1cm 的患者为 50%。若患者初次手术后肿瘤残余灶大于 2cm 则预后不良，其 3 年生存率仅为 20%。不满意的肿瘤细胞减灭（大于 1～2cm）的患者的中位生存时间为 16～29 个月，

满意的肿瘤细胞减灭的患者的中位生存时间为 26～96 个月。

手术

卵巢癌患者必须进行全面的手术分期，通常预后好的早期卵巢癌患者（Ⅰa～b 期，分化好）不需要进行辅助化疗。关于哪些Ⅰ期患者需要进行辅助化疗尚不确定，目前有 3 个试验正在围绕这个问题展开研究（MRC、EORTC和 Scandinavian）。卵巢癌的分期手术包括：

- 取正中切口
- 经腹全子宫切除
- 双侧附件切除
- 大网膜切除
- 多处腹膜活检及冲洗
- 腹主动脉旁和盆腔淋巴结活检
- 仔细检查横膈下区域

根治性手术在卵巢癌的治疗中发挥了重要的作用。此外，一项随机试验表明，对于不能在初次开腹手术中进行满意减瘤手术的患者，在 3 个疗程的化疗后进行间隔性减瘤手术可以明显延长患者的生存期。如果临床和影像学评估提示不可能进行满意的减瘤手术，那么选择化疗及间隔性减瘤手术是明智之举。小部分生育年龄患者希望保留生育能力，可以进行保守性手术，但是这些患者需要仔细的选择和咨询。

一线化疗

顺铂于 20世纪 70 年代被应用于临床。在 20 世纪 80 年代，最主要的争论在于卵巢癌患者是需要进行单药化疗还是以铂类为基础的联合化疗。1991 年发表的一份 Meta分析提示以铂类为基础的联合化疗可以延长患者的生存期。1996 年，妇科肿瘤协会发表了一份关键的研究结果（GOG 111），此项研究证实了顺铂—紫杉醇类化疗较顺铂——环磷酰胺化疗可以明显延长患者的生存期，而后者在美国和大多数欧洲国家是最标准的治疗方案在这份研究中，卵巢癌患者的中位生存期提高了 1 年以上，同时顺铂——紫杉醇类化疗在美国成为了标准的治疗方案。在 1998 年，国际协作组通过类似的研究对此进行了证实。

顺铂——紫杉醇类化疗可以产生明显的神经毒性，尤其是在短时间输注紫杉醇类药物时更易发生国际协作组采用 3 小时，

GOG 采用 24 小时），但是导致粒细胞减少症的风险降低。Ⅱ期资料显示，卡铂——紫杉醇类化疗的有效率与顺铂——紫杉醇类相似，但是毒性减少。正在进行的Ⅲ期研究直接比较这些化疗药。

复发治疗

一线化疗后复发的患者是难以治疗的。大多数患者在治疗结束后 12 个月内复发。复发前无治疗间期的长短是预示对二线化疗是否有效的重要因素，对于那些无治疗间期超过 12个月的患者仍可以用包含铂类在内的化疗方案治疗。其他的提示因素包括病灶体积、既往治疗的效果和病灶部位的数目。

一些新的化疗药物包括：拓扑替康、脂质体阿霉素、依托泊苷、吉西他滨和六甲蜜胺，有效率为 15%～25%。

随访

一线化疗结束后就进入了临床的两难境地：采取什么样的随访模型是合适的？什么时候开始二线化疗？所有的患者均进行血清 CA 125 的检测，一旦 CA 125 水平升高，许多患者就充满了焦虑，希望尽快治疗。尚无证据表明，只因 CA 125 水平升高就进行治疗是有益的，同时，因为二线治疗对于在前次治疗后 12 个月内的患者并非十分有效，因此有理由尝试直至患者出现临床症状或者出现影像学或查体上可测量的进展性病变时再进行化疗。一项 MRC-EORTC 研究正在证实这个重要问题，出现血清 CA 125 水平升高的病人被随机地分为 2组：立即进行二线化疗组和延迟治疗组。

新方法

卵巢癌患者对铂类-紫杉醇类治疗的总反应率为 70%～75%，其中 30%～50% 的患者得到彻底临床治愈。问题是是否还需要研究某种形式的巩固化疗和维持化疗。可能的方法包括：

- 腹腔化疗
- 高剂量的全身化疗
- 生物反应调节剂
- 金属蛋白酶抑制剂
- 抗血管生成剂

宫体癌

引言

子宫内膜癌一直是最常见的宫体癌，超过 80%。其次是子宫肉瘤。有些子宫肉瘤含有腺体成分，被称为混合性间质上皮苗勒瘤（Mixed Mesodermal Mullerian Tumours，MMMT）或癌肉瘤，还有些被称为纤维肉瘤。

由于子宫内膜癌临床表现直接，容易处理，往往重视程度不够。事实上，子宫内膜癌每一期别的死亡率同宫颈癌或卵巢癌并无区别，同样需要予以关注和研究。

子宫内膜腺癌

流行病学

子宫内膜癌主要发生于绝经后妇女，且发生率随年龄的增长而升高。子宫内膜癌的病因尚不明确，常发生于服用无拮抗雌激素作为激素替代治疗的妇女，以及服用他莫昔芬的乳腺癌妇女（他莫昔芬在子宫内膜上可以发挥雌激素类似物的效果）。肥胖妇女由于在脂肪中产生雌激素也易患子宫内膜癌。这些资料不仅提示子宫内膜癌是激素依赖性肿瘤，也提示雌激素影响细胞生长或可能抑制了细胞凋亡。由于子宫内膜癌常常最先表现为绝经后阴道不规则出血，同其他妇科肿瘤相比，晚期病变并不常见。

病理

子宫内膜腺癌的自然病程并不十分清楚。已知不典型增生是癌前病变，但是这些改变是否总是发生在癌灶前尚不得而知。

子宫内膜腺癌可以表现为一系列不同分化程度，从具有腺泡或腺体形态的高分化到没有任何结构的未分化，而淋巴结转移和预后与分化程度密切相关。

腺鳞癌、透明细胞癌以及浆液性乳头状癌均预后不良。另外一个重要的预后因素是肿瘤侵犯肌层的深度，而肌层侵犯深度在 FIGO 的分期中得以体现。

诊断

表 23.2 修正的 FIGO 子宫内膜癌分期

分期	定义
Ⅰa	肿瘤局限于子宫内膜
Ⅰb	侵肌<1/2 肌层
Ⅰc	侵肌>1/2 肌层
Ⅱa	宫颈腺体受累
Ⅱb	宫颈间质受累
Ⅲa	肿瘤侵及浆膜层和/或附件，和/或腹腔细胞学阳性
Ⅲb	盆腔内转移，和/或腹主动脉旁淋巴结转移
Ⅳa	肿瘤浸润至膀胱和/或肠粘膜
Ⅳb	远处转移，包括腹腔内和/或腹股沟淋巴结转移

治疗

Ⅰ期子宫内膜癌的主要治疗是行全子宫及双附件切除术。手术通常取纵切口，并且在手术开始前进行腹腔冲洗送细胞学检查。淋巴结清扫术的作用还未明确。在美国北部，淋巴结清扫术多被用于肿瘤分期，如果淋巴结没有转移，就可以不用进行辅助放疗。在英国，传统的方法是通过子宫病理确定淋巴结转移的危险性，对于高危病例进行辅助放疗。 MRC 正在进行一项关于子宫内膜癌行淋巴结清扫术的随机试验。

如果术前已知宫颈受累，就应进行根治性子宫切除术。偶尔遇到的冰冻骨盆的患者不能进行手术治疗。有些术者提出进行腹腔镜下淋巴结清扫术结合腹腔镜辅助下阴式子宫切除术的手术方法，但这一方法尚未得到验证。

放疗 放疗有 2 个作用。最常见的是用于子宫切除术后的辅助治疗；但是对于那些诸如因明显肥胖而不宜进行手术治疗的患者，就要首先进行放疗。对于那些手术后有残余肿瘤的晚期患者，或肿瘤无法切除的患者，或局部复发的患者，均需要进行放疗。

辅助放疗通常是进行外照射，计划用量（一般为四个野）约 50Gy，治疗 4 周以上。穹隆近距疗法减少了Ⅱ期病变中穹隆复

发的危险。

在英国，尽管当前对40%～50%的患者进行了放疗，辅助放疗的价值仍无法确定。虽然早期试验已经证实通过放疗局部病变得以控制，但是并没有证据表明放疗可以提高生存率，而且放疗给肠管和膀胱带来了放射性损伤的危险。为了解释这一问题，目前正在进行的MRC试验将高危患者随机地进行辅助放疗。

化疗　子宫内膜癌患者一般不进行单纯化疗。对于子宫内膜癌患者，顺铂与阿霉素的联合化疗有一些作用，但是有效率低。在过去，孕激素类药物被广泛应用于子宫内膜癌患者，但是长期以来患者并没有显著受益，因此不应该被作为长期的辅助治疗。

预后

总之，子宫内膜癌是妇科恶性肿瘤中生存率最高的肿瘤，5年生存率可达70%～75%。低危的Ⅰ期患者5年生存率可超过90%，但是高危的Ⅰ期患者则下降到接近50%。Ⅱ期、Ⅲ期和Ⅳ期子宫内膜癌患者的5年生存率分别为50%、30%和10%。

子宫肉瘤

尽管混合性苗勒瘤（Mixed Mullerian Tumours，MMTs）已被报道可继发于他莫昔芬的治疗，有关子宫肉瘤的病因比对子宫内膜癌了解更少。混合性苗勒瘤被分为同源性和异源性2种类型。

同源性混合性苗勒瘤来源于子宫自身的组织，而异源性混合性苗勒瘤则包括了来源于子宫以外的组织。从病理切片上看，它们在有丝分裂的频率上也存在差异，而有丝分裂的频率提示着预后。在每10个高倍镜视野下核分裂像少于5个的肿瘤为低度恶性，预后好；而每高倍镜视野下核分裂像大于20个的肿瘤常常表现为侵袭性过程，伴有淋巴结和全身转移的高度危险性。即使低度恶性的肿瘤其生物学行为有时也不可预测，如果有任何残余病灶的话，非手术治疗常常无效。

纤维肉瘤可以是新生的，极个别的被发现于纤维化的子宫中。这类肿瘤也表现为不同程度的有丝分裂活性，从而决定了肿瘤的预后。

治疗的效果在绝大程度上取决于局部病灶的手术切除。有残余病灶或者肿瘤有淋巴结或远处转移通常是难以治愈的。为了进行肿瘤分期通常进行全子宫和双侧附件切除，以及盆腔和腹主动

脉旁淋巴结清扫。对于残余病灶可以进行放疗。辅助放疗可能提高对盆腔病灶的控制，但是并不能延长生存期。对于有转移的患者——尤其是有盆腔外转移的患者,可以进行化疗(例如阿霉素和异环磷酰胺），但是在这种情况下患者长期生存的希望非常渺茫。

未来

随着妇女寿命的延长，子宫内膜癌的发生率可能逐渐升高。对于长期进行他莫昔芬治疗的乳腺癌患者应当进行子宫内膜筛查以发现早期改变，但是目前以人群为基础的筛查并不能被视为一种有效的手段。

宫颈癌

病因学

- 性交
- HPV
- HPV 16 和 18 型——美国和欧洲
- 发展中的疫苗计划

流行病学

宫颈癌的流行病学已被广泛地研究，并被证实与下列因素密切相关：

- 社会地位低下
- 多产
- 吸烟
- 早期发生性行为（17 岁前）
- 无屏障的避孕措施

最近研究的焦点集中于乳头瘤病毒的传播与性活跃青少年女性宫颈上皮的易感性增加。

在世界范围内，宫颈癌的发病率存在着显著的差异。在东南亚、非洲和南美洲的发展中国家，宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤。局限于南美洲的区域性研究显示，宫颈癌的发病率已高达 96/100 000 （在英国为 14.5/100 000，在以色列仅为 2/100 000）。

在 20 世纪的英国，宫颈癌的发病率每 10 年就会发生显著的

变化。第一次和第二次世界大战中年龄在 20～30 岁的妇女，当她们活到 50～60 岁时，宫颈癌的发病率高。更近期的发病率上升发生在 20世纪 70年代末期和 20 世纪 80 年代初期年龄在 30～50 岁的妇女中。一个世纪以来，英国宫颈癌的发病率首次出现下降。这要归功于以人群为基础的筛查工程，它是在芬兰和哥伦比亚取得成功后被引入英国的。

病理

当病变局限于宫颈时，患者的处理方法依赖于细胞学和／或组织学状态。它们可以揭示宫颈上皮的一系列改变：

- 细胞结构的轻度不典型性改变
- 病毒胞浆改变
- 上皮内瘤样病变（CIN1、2 或 3）
- 微浸润癌
- 症状明显的浸润癌

上述某些改变在同一患者身上可以在同一时间出现。宫颈阴道部的鳞状上皮交界与宫颈管的柱状上皮接近或达到宫颈外口的结合区是最常发生改变的部位。改变可以是一个中心发生，也可以是多中心发生，或者一直延伸到宫颈管。

这些早期改变可以首先通过特制的木质刮板或刷子从宫颈阴道部的表面采集细胞进行细胞涂片检查发现。这种标本只是宫颈表面脱落的细胞，有时也包括从宫颈管和子宫内膜脱落的细胞。经过巴氏染色后在玻片上进行检查就可以对宫颈上皮的健康情况做出判断。

为了对宫颈上皮的改变进行准确地了解，患者需要进行阴道镜检查。阴道镜检查就是通过双目显微镜将宫颈放大 10 倍进行检查。一名熟练的操作者可以通过典型的组织学改变鉴别出改变的不同级别，描绘异常情况，在最异常的区域进行活检。如果病变已发展至宫颈管，操作者将进行常规宫颈锥切，这样就将异常的宫颈阴道部与直到宫颈内口处的宫颈管一起切除，并进行组织学检查。

病毒改变、不典型增生、CIN1 和 2 在性活跃期的成年女性中很常见，尤其是在 20 多岁时有多个性伙伴和无屏障避孕的成年女性更易受累。这些改变可以不经过治疗全部消退至正常状态，并且可以通过规律的涂片检查进行监测。 CIN3 可以经过数月或数年发展成为浸润癌。浸润癌也可以从头发生。大多数患者

为鳞癌，一些患者为腺癌和腺鳞癌。偶尔可以看到乳头状癌或小细胞癌。

病理报告应当包括细胞类型、病变水平与基底膜的关系、膜下浸润的最大深度以及浸润的宽度。当浸润只是几毫米时，最后两点就显得尤为重要，因为它决定了病变是微浸润（深度 < 5mm或宽度<7mm）还是浸润癌。

分期

FIGO分期系统主要基于原发肿瘤的范围。肿瘤的转移播散主要通过淋巴系统，淋巴转移顺序为：宫旁淋巴结、闭孔淋巴结、髂内淋巴结和髂总淋巴结，然后经腹主动脉旁淋巴结至左颈部淋巴结。胸部以外的系统转移非常少见。

表 23.3　宫颈癌的 FIGO 分期

分期	定义
Ⅰa	微浸润病变（最大深度 5mm，最大宽度 7mm）
Ⅰb	局限于宫颈的临床病变
Ⅱa	病变累及上 1/3 阴道，但未累及宫旁
Ⅱb	病变累及宫旁，但未达盆壁
Ⅲ	病变累及下 2/3 阴道和/或达盆壁
Ⅳ	病变累及膀胱、直肠或远处器官

临床表现

CIN 和微浸润患者无临床症状，可以通过异常的宫颈涂片或阴道镜检查进行诊断。有症状的患者不应只进行宫颈涂片检查。浸润癌的早期症状包括：

- 阴道排液增多
- 性交后出血
- 月经间期或绝经后阴道出血

增大的肿瘤体积和盆腔浸润导致膀胱（尿频）、直肠（排便习惯改变）或输尿管（常无症状，直至出现尿毒症）的压迫症状。淋巴结的直接扩散常导致深部侧位盆腔痛，同时可进展为淋巴水肿和下肢静脉血栓，甚至坐骨神经麻痹。在西方国家极个别

的患者可以出现膀胱阴道瘘或直肠阴道瘘。

检查

CIN1、2 或 3，或微浸润癌的无症状患者在治疗前不需要行任何进一步的检查。有症状的患者应该在麻醉下检查以进行彻底的 FIGO 分期；如果膀胱或直肠受累要进行膀胱镜或乙状结肠镜检查；Ⅱ～Ⅳ期的患者要进行 IVU 检查。盆腹腔的 CT 或 MRI 检查可以更全面地确定原发肿瘤的大小和任何淋巴结病变。

治疗

手术

- 局限于宫颈阴道部的 CIN3——阴道镜检查和环行电切，冷冻疗法或激光治疗
- CIN3 累及宫颈管或微浸润——宫颈锥切
- 彻底的切除仍旧需要随访或者患者无生育要求——全子宫切除并监察阴道穹隆
- 浸润癌（小于 4cm，局限于宫颈）——Wertheim 式子宫切除，清扫宫旁及盆腔淋巴结
- 符合下列条件者行根治性手术——肿瘤未切除干净
  ——低分化
  ——脉管浸润
  ——淋巴结受累
  ——其他期别

放疗

- 外照射后继以腔内近距离照射
- 40～45Gy，盆腔照射，超过 4 周
- 绝经前患者绝育
- ICT γ 源（^{137}Cs 与 ^{192}Ir），子宫或上阴道照射（GA）
  ——保留数分钟（高效量）
  ——保留数天（低效量）
- ICT——对准中央盆腔结构
  ——80Gy，侧方超过 2cm 及超过宫颈外口水平
  ——膀胱和直肠的照射剂量低于 70Gy
- 晚期癌的盆腔放疗

——5%晚期发病率（肠管和泌尿道）

——出血

——狭窄

——溃疡

——瘘

——阴道缩短或干涩

化疗

尽管进行了相当数量的研究，但是在各期宫颈癌的根治性治疗中化疗的作用尚未确立。盆腔复发或全身转移的患者可能从姑息性化疗中受益。常用的化疗药物有：

- 顺铂
- 丝裂霉素 C
- 异环磷酰胺
- 甲氨蝶呤
- 氟尿嘧啶
- 博来霉素

联合治疗

晚期宫颈癌的现代治疗手段常常是包括了同期放化疗或顺序放化疗。

结果

宫颈癌患者的 5 年生存率是典型的： Ⅰa 期是 100%，Ⅰb 期是 70%～90%，Ⅱ期是 50%～70%，Ⅲ 期是 25%～60%，Ⅳ期是 10%～20%。这个范围变化反映了当前分期系统下所见到的病灶体积的巨大差异，而这一分期系统是建立在组织受累的基础上的而不是病灶体积。宫颈癌 5 年后复发非常少见。

阴道外阴癌

阴道癌

原发性阴道癌少见，只占女性生殖道恶性肿瘤的 1%～2%.大多数阴道恶性肿瘤是转移性的，可以来自宫颈、外阴、子宫内膜或滋养细胞肿瘤（绒癌）。原发性阴道癌最常见的病理类型是

鳞癌（80%）和腺癌（10%）。

病因学

原发性阴道鳞癌的病因不明。从已知的诸如宫颈、外阴和肛门部位皮肤及粘膜发生的鳞状上皮内瘤变与浸润性肿瘤之间的关系上可以推测出一种常见的致病因素。致癌的 HPV 16 型、18 型和／或原发性 *p53* 基因多态性可能均发挥了重要作用。

症状和体征

- 症状——异常的阴道出血
  - ——阴道排液
  - ——膀胱和直肠症状
- 体征——阴道检查：最好的检查方法
  - ——窥器检查
  - ——大多数阴道上 1/3 病变是外向性生长的

分期和检查

分期依靠临床，但也可能包括了诸如膀胱镜等侵袭性检查的结果，尤其是为了发现局部或远处转移进行的放射学检查结果。为了评价局部播散情况，首选 MRI 检查。但是 CT 及 MRI 对于局部淋巴结受累的阴性预测值仍不满意。

治疗

盆腔外照射联合子宫——阴道腔内照射的根治性放疗是阴道癌首选的治疗方法。关于最佳放射剂量与放射野的设计文献描述不清。下段阴道受累应该首先考虑行腹股沟淋巴结切除或照射。腹主动脉旁淋巴结照射（扩大照射野）与高死亡率有关，其临床价值尚不确定。

阴道癌总的 5 年生存率是 40%，首次复发后很少能救治。腺癌、肿瘤体积大、肿瘤部位（下段阴道病变一般预后好。）和阴道后壁受累等预后不良。有 1/5 的长期存活者将遭受放疗所致合并症的折磨。

如果子宫未受累，肿瘤累及上段阴道后壁，并且肿瘤体积小(高选择性 I 期病变），可以进行根治性的子宫切除，部分阴道切除及双侧盆腔淋巴结清扫术。

阴道癌的治疗应该限制在具有妇科肿瘤专家的治疗中心

进行。

外阴癌

60 多年来，原发性浸润性外阴癌同宫颈癌一样常见。年龄在 65 岁以下的女性肿瘤患者中有 1/4 为外阴癌。其中主要病理类型为鳞癌 85%，其余的有基底细胞癌（10%）和恶性黑色素细胞瘤（4%）。

病因学

已知致癌性 HPV DNA（16 型和 18 型）、*p53* 基因突变和已有的外阴皮肤病变，如：上皮增厚（鳞状上皮细胞增生）、硬化性苔藓以及上皮内不典型增生等均和外阴癌有关，提示外阴癌具有复杂的病因。目前尚无前瞻性研究对外阴癌病因作进一步的阐述。这类患者需要有经验的临床医生进行规律的随访，对于持续性症状或新的皮肤改变等可能预示恶性变的情况要及时告知医生。

症状和体征

许多肿瘤都有前驱的慢性外阴皮肤症状，如瘙痒和刺激，它们可能提示了前期的皮肤异常。患者可以有痛性肿块，也可以出现异常的生殖道出血或血尿。

对外生殖道进行简单和彻底的检查可以发现大多数的外阴肿瘤。对于高于皮面或触痛的持续性的红斑区域应怀疑为浸润性病变，应该对全部增厚皮肤进行活检。

分期和检查

分期需要结合临床及组织病理学检查结果。浸润深度小于 1mm 的肿瘤，淋巴结转移的发生率不到 1%，而浸润深度大于 3mm 的肿瘤，淋巴结转移的发生率超过 10%。除早期的Ⅰ期病变外，所有期别均要求对腹股沟淋巴结进行检查。诸如超声、CT 或 MRI 等非侵袭性检查对区域性淋巴结（腹股沟淋巴结）的阴性预测值是不够的。因此腹股沟淋巴结常规切片检查在大多数外阴癌分期中具有重要作用。

治疗

- 手术切除要求切缘干净和切除腹股沟淋巴结

- 如果肿瘤侵及远端尿道和肛门粘膜时要注意保留功能
- 范围大的病变可能需要进行复杂的重建
- 心因性性功能失常和身体形象问题比较常见
- 晚期病变可以进行化放疗：氟尿嘧啶和丝裂霉素 C 联合化疗与放疗——结果令人鼓舞
- 淋巴结阴性的患者，5年生存率可达 85%
- 如果出现以下情况提示预后不良
  ——3 个以上区域淋巴结受累
  ——Ⅲ期和 Ⅳ期
  ——肿瘤体积大
  ——淋巴结转移
  ——不良行为习惯
  ——肿瘤类型（恶性黑色素细胞瘤）
- 进行专业治疗

滋养细胞肿瘤

引言

滋养细胞疾病（gestational trophoblastic disease，GTD）是一组良、恶性病变，良性病变包括完全性葡萄胎（complite hydatidiform mole，CHM）和部分性葡萄胎（partial e hydatidiform mole，PHM），恶性病变包括侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤（placental-site trophoblastic tumour，PSTT）。完全性葡萄胎和部分性葡萄胎可发展为侵蚀性葡萄胎，但是只有完全性葡萄胎才可能进展为高度恶性的绒毛膜癌和罕见的胎盘部位滋养细胞肿瘤。

由于可发生于各种类型的妊娠和多年后出现广泛转移，绝大多数情况下绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤诊断困难。医生识别绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞疾病很重要，因为如果治疗得当，这类疾病几乎都可以治愈，而且还可保留生育功能。

滋养细胞是什么？

妊娠后最初的几天里所形成的细胞球称为胚泡,这个细胞球的外层分化成滋养细胞。滋养细胞包括位于内层的细胞滋养层细胞和细胞滋养层细胞向外移行融合形成的合体滋养层细胞。合体滋养

层细胞可产生与妊娠有关的激素和 HCG,并且可侵及肌层,形成新生的有渗透性的母体血管，为正在生长的胚胎提供营养。在正常妊娠和妊娠性葡萄胎时滋养叶组织可频繁进入血管内在血液中循环。

葡萄胎

流行病学

- 在英国发生率为 1/1 000
- 在东南亚地区是英国的 2 倍
- 年龄小于 16 岁或大于 40 岁妊娠时更常见

病理学

- 卵原核缺失的卵子与 1 个或 2 个精子受精—— 复制其染色体
- 孕体可表现出男性征
- 增生形成异常的滋养叶组织
- 部分性葡萄胎——正常卵子与双精子受精形成
  ——三倍体的妊娠体生长形成异常的滋养细胞和胚胎组织
  ——异常的滋养细胞形成聚集葡萄的水肿绒毛

组织学

- 合体滋养细胞和细胞滋养细胞增生使绒毛体积增大
- 后来，间质水肿
- 动静脉分流形成——促进扩散

临床表现与分期

- 早孕期间出现阴道出血
- 贫血
- 妊高征、妊娠剧吐和甲状腺功能亢进

大约 15%～20%的完全性葡萄胎和 0.5% 的部分性葡萄胎需要化疗。通过盆腔超声、血清 HCG 和胸部 X线片检查进行分期。大多数情况下胸部 X线片正常，但有转移病灶可表现为下列几种形式：

- 胸腔积液

- 楔形梗塞
- 局部血量减少
- 空洞病灶
- 粟粒样病灶

如果胸部有病变则可行脑部 CT 或 MRI，必要时行腰穿抽脑脊液检查 HCG（脑脊液与血液的 HCG 比值大于 1∶60 提示中枢神经系统受累。

诊断

- 超声检查——示子宫大于停经月份
  ——完全性葡萄胎图像示落雪样，无胎儿
  ——部分性葡萄胎示胎盘异常，可见到部分胚胎。
- HCG 水平升高
- 原位管癌 2%
- 滋养层栓塞

治疗

- 动作轻柔的吸宫术
- 自然流产
- 子宫切除，剖宫产可使因持续性滋养叶疾病需要化疗的风险增加 2 倍

根据分期资料评分计算对甲氨蝶呤的耐药风险，评分小于 5 时 75%的患者可单独用甲氨蝶呤治愈，而评分在 5～8 之间则仅有 30%的患者可治愈。但是后者仍可采用甲氨蝶呤治疗，因为采用该药不产生长远的副反应。大于 9分的患者予多药联合静脉化疗，第 1周用依托泊苷、甲氨蝶呤、放线菌素 D（EMA），第 2 周用环磷酰胺和长春新碱（CO）。无论单用甲氨蝶呤还是用 EMA/CO方案化疗，HCG 降到正常水平 6 周后方可停药。

登记

在英国有 3 个专家中心（分别位于 Dundee、Sheffield 和 Charing Cross）登记和随访这一罕见肿瘤的治疗。

随访

- 定期检测 HCG
- 以后妊娠可增加患葡萄胎的风险

- HCG升高意味着持续性滋养细胞疾病或已发展为侵蚀性葡萄胎和绒毛膜癌

如果HCG不下降或开始升高提示持续性滋养细胞疾病或已发展为侵蚀性葡萄胎（很少进展为绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞疾病）。如果超声检查反复提示子宫内存在滋养细胞增生的证据，应行吸宫术。但是超过2次以上的吸宫术通常并无益处，且并不能取代后续的化疗。由于HCG大于20 000时很容易发生子宫穿孔，所以不宜行第二次吸宫术。

其他增加后续化疗风险的因素包括：年龄大于50岁和使用口服避孕药而HCG还升高。因此建议所有患者行吸宫术后使用屏障避孕方法。

绒癌

流行病学

- 可发生于各种类型的妊娠后
- 发生率1/50 000
- 3%的完全性葡萄胎可发展为绒癌
- 无地区分布倾向

病理学

- 高度恶性
- 紫色的出血性软肿块
- 组织学——早期胚囊
  ——中心有单核的细胞滋养细胞
  ——周边为多核的合体滋养细胞
  ——无绒毛结构
  ——周围有坏死和出血
  ——静脉血窦内有瘤细胞

临床表现

- 发生于1年内的妊娠
- 阴道出血
- 腹痛
- 盆腔包块
- 1/3的患者伴有肝、脑或肺转移

治疗

大多数情况下患者转到专家中心。根据既往的分期资料行以下检查：

- 测量其他肿瘤标志物
- 全身 CT/MRI检查
- PET 扫描
- 抗 HCG 出血抗体扫描

如果可安全到达转移部位，可考虑活检。这不仅能得到组织学诊断的证据，而且还可以对肿瘤组织行遗传学分析。如果仅有母方基因而无父方基因，那么该患者为与妊娠无关的绒癌（卵巢来源的绒癌或非常罕见的由上皮肿瘤分化而来的绒癌）。但是更多的情况下不可能行活检，靠临床病史和其他资料确诊，然后给患者评分，按滋养细胞疾病进行治疗。

化疗的指征包括：

- 脑、肝或胃肠道有转移灶；或胸部 X 线片提示大于 2cm 的病灶
- 有诊断绒癌的组织学证据
- 大量阴道出血，或胃肠道出血，或腹腔内出血
- 肺、外阴或阴道转移伴 HCG 不下降
- 吸宫术后 HCG 升高
- 吸宫术 4 周后血清 HCG 仍达 20 000 IU/L，再次行吸宫术有子宫穿孔的危险
- 吸宫术后即使 HCG 下降，但 6 个月后升高

所有上述都是在诊断为滋养细胞疾病后，进行治疗的指征。

表 23.4　妊娠滋养细胞肿瘤评分系统

预后因素	评分*			
	0	1	2	6
年龄(岁)	<39	>39		
先行妊娠	葡萄胎	流产或未知	足月产	
发病间隔时间	4	4～7	7～12	>12
治疗前 HCG(IU/L)	$<10^3$	$10^3\sim10^4$	$10^4\sim10^5$	$>10^5$
ABO 血型(女×男)		A×O	B×A 或 O	

续表

预后因素	评分*			
	0	1	2	6
		O×A	AB×A 或 O	
		O 或 A× 未知		
转移灶个数	无	1～4	4～8	>8
转移部位	未探测到 肺 阴道	脾 肾	消化道	脑 肝
最大肿瘤大小(cm)	<3	3～5	>5	
以前化疗史			单药	2 个或以上的药物

*每一项预后因素评分相加得出一位患者的总分。低危，0～5 中危，6～8;高危，>9

胎盘部位滋养细胞肿瘤

胎盘部位滋养细胞肿瘤可继发于足月妊娠、非葡萄胎流产或完全性葡萄胎。至今的文献报道有病案记载的胎盘部位滋养细胞肿瘤病例约 100 例，所以无法准确估计其发病率。但胎盘部位滋养细胞肿瘤占所有滋养细胞疾病（包括绒癌、侵蚀性葡萄胎和胎盘部位滋养细胞肿瘤)的 1%。

胎盘部位滋养细胞肿瘤是一种生长缓慢的恶性肿瘤，主要由细胞滋养细胞组成，合体滋养细胞极少，所以产生的 HCG 很少。但可产生很高的人胎盘生乳素（human placental lactogen，HPL)，据此可将该肿瘤与癌、肉瘤、胎盘部位反应和胎盘结节区别开来。HPI 升高可引起高泌乳素血症，表现为闭经和／或溢乳。大多数患者通过局部扩散来转移，晚期则通过淋巴和血液循环转移到远处

胎盘部位滋养细胞肿瘤的行为与其他类型的滋养细胞疾病完全不同，对化疗不敏感。当疾病局限于子宫时，最有效的治疗方法为子宫切除。当出现转移病灶时单独采用多药联合化疗或多药联

合化疗结合手术有效且可以治愈。

患者随访和预后

在完成化疗后,建议患者在 1 年内不要怀孕，并且终身随访 HCG以证实该病处于缓解状态。大约 2%的低危和 4%的高危患者可复发。所有中低危患者都需要进一步的化疗（EMA/CO 或其他替代化疗方案),治愈率几乎达 100%。高危组的 10 年以上存活率为 90%。对于复发患者采用 EMA/CO方案加用铂类和其他新药化疗有效率超过 70%。无论用甲氨蝶呤还是用 EMA/CO治疗均不降低生育能力或致病。因此经治愈的滋养细胞疾病的患者可有健康的后代。

推荐阅读

1. Advanced Ovarian Cancer Triallist Group (1998) Chemotherapy in ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *British Journal of Cancer* 78, 1479–87.
2. Rose, P.G., Bundy, B.N., Watkins, E.B. *et al.* (1999) Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 340, 1144–53.

（燕　鑫译　蒋国庆　高雨农校）

第 24 章　头颈部癌

喉癌　335

口腔癌　338

鼻咽癌　339

鼻腔和副鼻窦　343

眼睛和眼眶　346

涎腺肿瘤　348

推荐阅读　352

喉癌

引言

显微手术镜（显微喉镜）、硬镜和纤维喉镜、电子喉镜、CT 和 MRI 的应用，以及通过免疫组化、电子显微镜、细胞计数和形态测量学等方法不断提高的组织病理学诊断，为喉病理诊断做出了很大贡献。

在许多国家，放射治疗为喉癌的首选治疗手段。然而，外科已经成功的改进了发音功能和气道的各种保护措施。喉切除术后的恢复通过各种不同的喉修复术变得容易了。

鳞状细胞癌

喉部肿瘤大多数来源于喉粘膜上皮。青少年喉部的乳头瘤是病毒介导的良性肿瘤，多位于声带，偶尔也存在和发生于成年人。它们可以是单发或多发，非辐射性的青少年喉部乳头状瘤极少发生恶变。经显微喉镜的外科切除和激光治疗是可选择的治疗手段。干扰素可选择性地应用于某些比较特异的情况。

癌前病变

病变的分级取决于其发育异常的程度，这与肿瘤的预后有关。位于声带的病变大多数以声音嘶哑为症状而被诊断，这些病变应该通过内镜切除（传统或激光的方法），应该由经验丰富的病理学家与临床医师密切合作，仔细检查病理标本。放射治疗可用于频繁复发或弥漫的病变。并且应该对这些病人进行密切的随访，因为病变不仅有发展为侵袭性癌的危险，还有使病人患上其他原发性恶性肿瘤的风险。尤其易发生于上呼吸-消化道和肺。

流行病学与致癌物

对于男性在所有癌中，喉癌占不到 2%，每年发病率为 3/100 000～10/100 000 男性好发，发病率城市高于郊区。吸烟与饮酒是已被证实的危险因素，并起促进作用。职业危险因素包括石棉和化学溶剂。 HPV 的感染也被认为是一种危险因素

症状

声音嘶哑是声门癌最常出现的症状（北美、英国和斯堪的纳维亚最多见）。吞咽困难、刺激和咳嗽是声门上癌的特点（在地中海国家和南美占喉癌的 50%以上）。声门下癌比较少见（<5%），当在声门下全周生长时能引起呼吸困难和喘鸣。通常症状出现较晚,喉癌发病年龄多在 40～80 岁。

有助于诊断的检查

直接和间接的喉镜，包括电子喉镜，辅以 CT 或 MRI 和组织病理学研究，对做出正确的诊断必不可少。超声引导下的细胞针吸活检是评估颈部肿块最准确的技术手段。

治疗

以最大程度的治愈和造成最小程度的功能损害为原则，放射与外科治疗成为最主要的治疗方式。诱导化疗可选择性地应用于那些适于做全程放疗的进展期癌患者，以提高保喉率。病人自身的因素如一般情况、生活方式、既往做过的治疗和个人意愿等，对其治疗方式的选择都有重要影响。

对于局限期声门癌，放疗与外科手术或通过内镜的激光治疗的效果是相当的，并在越来越广泛地得到应用。放疗能更好的减少对发音功能的损害，治愈率一般在 70%～90%左右。

进展期声门癌 （T3～T4）在很多中心首选放疗，外科治疗或诱导化疗用于失败后的挽救治疗。近全喉切除术是保留发音功能的手术，但需要给予造口以保证其呼吸通畅。

在进展期癌中，颈部淋巴结要包括在治疗计划之中，其生存率为 50%～60% 。保留部分发音功能的喉切除术被视为早期声门上癌的首选治疗方式。据报道，内镜激光外科治疗具有相同的治愈率，且有更少的功能损害。这至少对于有经验的操作者是如此。由于 30%～40%的患者有颈淋巴结转移，当手术是单一治疗时，需要做颈部清扫。单纯放疗可以提供相同的治愈率，但是，一旦复发意味着全喉切除术是必要的。首选手术和放疗的局部控制率在 80%～90%左右。原发声门下癌较少见，但必须要考虑到有很高的气管旁和上纵隔淋巴结转移的危险。

混合细胞癌

疣状癌　与分化好的鳞状细胞癌明显不同(又称为 Ackerman 肿瘤），疣状物外观，病理上边缘组织挤压，周边明显的炎性细胞反应为特征。淋巴转移较少见。主张外科治疗，但也有报道称其对放疗也很敏感。

梭状细胞癌　较少见，能确诊的不到喉恶性肿瘤的 1%。假性肉瘤常用于描述那些被认为具有梭状细胞成分生长的肿瘤。免疫组化和电子显微镜提示为上皮细胞来源。

全喉切除术后的恢复和随访

全喉切除后，病人最大的困难是失音。40%的病人可练习用食管发音以利于其社交。一些病人可用人工喉。现提倡通过造瘘术植入发声瓣膜，有很好的耐受性，并正越来越多的得到应用。湿热交换机可被装入造口的前方，常用于降低呼吸困难的危险。

应当严格执行随访，90%的复发发生于 3 年内。也应考虑到其患多发的原发恶性瘤的高风险性，将胸部 X线片与支气管镜检作为随访中常规的一部分。所有患者都应当戒烟。

口腔癌

病理

口腔鳞癌与烟酒的过度有密切关系。其他的致病因素包括：

- 饮食（缺乏蔬菜、水果和维生素 A）
- 不注意口腔卫生
- 梅毒

其他少见的口腔恶性肿瘤包括：

- 唾液腺肿瘤（腺样囊性癌、粘液表皮样癌和腺癌）
- 黑色素瘤
- 浆细胞瘤
- 肉瘤

发生于口腔的鳞癌表现出粘膜不规则生长，可以是溃疡性病变或向外赘生性生长。可具有高度侵袭性，侵犯及破坏包括下颌骨在内的局部组织，并可转移到颈部及颌下淋巴结。

这些区域在解剖学上可以进行区分，但是肿瘤常常侵犯不止一个区域：

- 齿眼／后磨牙三角(10%)
- 口底（15%）
- 舌（60%）
- 硬腭（5%）
- 颊粘膜（10%）

分期

对病人的评估需要麻醉下检查，以评估其病变范围及通过活检确定其病变性质。MRI 对原发和局部淋巴结的评估也很有用。恶性淋巴结病变可通过细针穿刺细胞学确诊。其肺转移率较低，可用胸部 X 线片排除并发肺部原发肿瘤的可能性。

治疗

- 有必要从多学科方面着手
  - ——颌面外科、整形外科和牙科
  - ——放射肿瘤学家

——营养师

——发音治疗学家

- 对早期肿瘤行外科治疗
- 首选放射治疗和外科挽救治疗
- 对明确的淋巴结行颈部清扫
- 病变范围大则需要通过移植骨肌肉皮肤等组织皮瓣进行修复
- 对于局部进展期癌，采取外科与放疗联合的综合性治疗

放疗时不仅要考虑到所有临床和放射学证据，还要考虑到隐匿的淋巴结转移的部位。根据残余肿瘤的范围，可给予肿瘤体积 50～65Gy 的剂量。至少该剂量的一部分可以通过组织间插植放疗给予，常用铱源。对口腔进行根治性放射线照射会引起粘膜炎症和口干，其程度取决于唾液腺体得到保护的体积。有形成粘膜慢性溃疡和骨坏死的危险，尤其是那些下颌骨受累的局部进展期肿瘤。

和其他部位一样，化疗对进展期头颈部鳞癌是有效的（顺铂、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤和博来霉素等），但尚无证据表明辅助或新辅助化疗提高疗效。

鼻咽癌

解剖

鼻咽是上呼吸道的一部分，位于鼻咽腔和口咽腔之间。顶部为颅底和连接形成鼻咽后壁的 1、2 颈椎间的弓。前界为后鼻孔，底部为腭的上表面。

流行病学

在全世界范围内，鼻咽癌发病率差异很大。

发病率最高的是在中国南方和东南亚地区（香港、新加坡、马来西亚、越南和泰国北部），平均年发病率 20/100 000～30/100 000。中国南方地区 45～55 岁的男性年发病率是 120/100 000。发病率中等的是北非地区来自阿尔及利亚、突尼斯、摩洛哥、利比亚和苏丹的阿拉伯人，年发病率为 1.5/100 000～9/100 000。在北美或欧洲，唯一高发病率的人群是爱斯基摩人，流行病学与广东人相似。除此之外，鼻咽癌是一个发病率很低的

癌症，在英国中西部地区年发病率为 0.2/100 000～0.5/100 000

病因学

- EB 病毒
- 遗传易感性——主要组织相容性复合物分析谱、H2、BW46 和 B17 抗原
- 饮食——咸鱼（含亚硝胺）
- 含酯中草药——肿瘤启动子，发生 EB 病毒感染
- 饮食缺乏维生素 C
- EB 病毒感染——查出肿瘤前 18～60 个月发生 EB 病毒感染
- 恶性肿瘤内 EB 病毒复制

病理学

WHO 将鼻咽癌分为三型：

- 1 型：角化鳞癌
- 2 型：非角化癌（移行细胞癌）
- 3 型：未分化型（淋巴上皮癌）

鳞状细胞癌与治疗后局部残存率高和预后差相关。未分化癌是最常见的一种类型，与大多数头颈癌不同的是远地转移率高，最初通过淋巴系统转移

临床表现和转移方式

继发于 Eustachian 管（咽鼓管）阻塞的单侧耳聋是最常见的局部症状，其次是鼻出血。肿瘤进展时常出现鼻塞。鼻咽癌侧方侵犯咽旁间隙，前方到眼眶和副鼻窦，下方到口咽，上方穿透颅底肿瘤可以侵及任何颅神经。由于肿瘤侵及卵圆孔或周围，最常见第 5 对颅神经受累。肿瘤侵及海绵窦可引起第 4、3 或 6 对颅神经压迫，产生复视。后组颅神经（第 9～12 对）受累可以直接因肿瘤侵及咽旁或咽后淋巴结压迫所致。

颈部淋巴结转移率高，也是常见的初诊表现。常见部位是双侧或单侧乳突下的颈上深淋巴结。下方淋巴结转移与远地转移有关，这是 Ho 分期的基础。进展期鼻咽癌常见的远地转移是骨（硬化性转移灶多见）、肝和肺。

颅底、鼻咽、颈部、胸部和肝脏 CT 扫描是治疗前评估该病的基础。低位或锁骨上淋巴结肿大的患者中有 1/4 骨扫描呈阳性。

在远东，Ho分期替代了 UICC分期，主要提出争议的问题是常常难以确定肿瘤是否仅限于鼻咽一侧壁。此外， UICC分期与预后相关性差当肿瘤原发中线和双侧淋巴结转移常见时，淋巴结分期尤其不适合。淋巴结大小或固定程度不是重要的预后因素，而淋巴结转移的水平与发生远地转移有关。

表 24.1　Ho 分期（1989）

T1	肿瘤限于鼻咽内
T2n	鼻腔受累，无咽旁间隙受累，无 T3 改变
T2o	口咽受累，无 T3 改变
T2p	咽旁受累，无 T3 改变
T3q	咽旁受累，有 T3 改变
T3a	颅底下的骨质包括蝶窦底受累
T3b	颅底受累
T3c	颅神经受累
T3d	眼眶、喉咽或颞下窝受累
N0	颈部未触及肿大淋巴结
N1	甲状软骨切迹水平以上颈部肿大淋巴结
N2	甲状软骨切迹和锁骨头之间的颈部肿大淋巴结
N3	锁骨上窝肿大淋巴结，或皮肤受累
按组可以分为 5 期：	
Ⅰ期	T1 N0
Ⅱ期	T2 和/或 N1
Ⅲ期	T3 和/或 N2
Ⅳ期	N3，任何 T
Ⅴ期	血行转移，或锁骨下淋巴结受累

表 24.2　UICC 分期（1992）

T1	局限鼻咽腔内，肿瘤累及一侧壁
T2	鼻咽腔内，多于一侧壁受累
T3	侵犯鼻腔和/或口咽
T4	侵犯颅底和/或颅神经
N0	无区域淋巴结肿大
N1	同侧单个淋巴结肿大＜3cm
N2a	同侧单个淋巴结肿大＞3cm
N2b	同侧多个淋巴结肿大＞3cm，但＜6cm
N2c	双侧或对侧多个淋巴结肿大，均＞6cm
N3	淋巴结肿大＞6cm

治 疗

鼻咽癌放化疗均敏感。放疗是主要的治疗手段。外科的角色限定于选择性切除放疗后 3 个月没有消退的颈部淋巴结。

鼻咽癌放疗计划是复杂的。照射原发肿瘤应有包括颅底在内的足够的外放区颈部照射要包括多发的可见和隐匿的颈部淋巴结转移区域。然而，脑、眼和脊髓的照射剂量要限制在可耐受的范围内。为了减少急性反应，尽可能多地将正常粘膜从照射体积中除去。通常，原发部位给予的剂量是 65～70Gy/6.5～7 周。颈部受累区照射 60Gy，如果需要再用电子线追加到 70Gy。咽旁病灶也要追加剂量。

据报道，放射治疗 2～3年后的局部复发可以通过用第二放射源成功进行放射治疗．5 年生存率为 25％～35％，但是可能增加死亡率

化疗

- 化疗有效
- 20％完全缓解率
- 进展期鼻咽癌总有效率 70％
- 氟尿嘧啶、顺铂和博来霉素
- 新辅助化疗可能有益，尤其是Ⅳ期鼻咽癌

结果

香港 1976～1985 年治疗的 5037 例鼻咽癌患者的 10 年实际存活率为 43％。香港资料中不同分期患者的 3年存活率：

- Ⅰ期（81％）
- Ⅱ期（63％）
- Ⅲ期（54％）
- Ⅳ期（36％）

展 望

有待于研究的问题：

- 研发 EB 病毒疫苗
- 采用适形放疗减少正常组织剂量
- 加速超分割放疗
- 联合放化疗

鼻腔和副鼻窦

病因学

与上呼吸消化道的其他部位肿瘤不同，吸烟对此类肿瘤的发生作用很不明确。然而，职业因素对一定的组织学类型是重要的。经常吸入硬木屑可促发筛窦腺癌，而软木屑可促发鳞癌。伐木工人患腺癌的风险比一般人高 70 倍；腺癌还与生产接触铬黄色素、异丙醇、纺织品、衣物、皮革和鞋有关。

流行病学

鼻窦恶性肿瘤较为少见，约占头颈部癌的 3%。全球大多数国家的年发病率小于 1/100 000，尽管职业因素会造成区域差异。男女发病率约为 2∶1，肿瘤可发生在各种年龄，大多数在 50～70 岁。

病理学

鼻窦区肿瘤有多种组织学类型。其中，鳞癌是最常见的。晚期肿瘤确定原发部位会较困难。尽管病变常发生于鼻腔的外侧壁和筛窦，但是一般地认为上颌窦是常见部位。原发于额窦和蝶窦的恶性肿瘤非常少见。

表 24.3　鼻窦恶性肿瘤

上皮来源	恶性肿瘤
表皮/鳞状上皮	癌（梭形细胞、疣和移行细胞）
非表皮样来源	腺样囊性癌
	腺癌
	粘液表皮样癌
	浆液细胞癌
	转移癌
神经外胚层	恶性黑色素瘤
	嗅神经母细胞瘤

续表

上皮来源	恶性肿瘤
间质来源	
血管	血管肉瘤
	Kaposi 肉瘤
	血管外皮瘤
肌肉	平滑肌肉瘤
	横纹肌肉瘤
软骨	软骨肉瘤
骨	成骨肉瘤
淋巴组织	Burkitt 肉瘤
	非霍奇金淋巴瘤
	髓外浆细胞瘤
	中线恶网
其他类型	纤维肉瘤
	脂肪肉瘤
	恶性纤维组织细胞瘤
	尤文肉瘤
	腺泡型软组织肉瘤

鼻腔和鼻窦与眼眶和颅底（前和中颅窝）紧密关系——肿瘤可能早期侵犯的区域。另外，肿瘤向前侵犯脸部软组织，向后累及翼板和鼻咽部，向下扩展到口腔，以受到最小阻碍的路线扩展。疾病早期经淋巴和血液的远处转移少见，病人更多是在出现远处转移之前死于局部病变。

临床表现

来自上颌窦肿瘤可以侵犯到鼻腔，从而产生鼻堵和流涕（通常涕中带血）症状向前沿眶下沟侵犯可引起疼痛和麻木感。累及眼眶可产生眼球错位，同时合并：

- 眼球突出
- 复视

- 溢泪
- 结膜水肿
- 视觉丧失

向下累及牙根可引起牙齿松动和／或癌性口腔瘘或硬颚肿物。向后扩展进入翼板和颞下窝，引起疼痛和张口困难。

筛窦来源的会累及鼻腔、对侧筛窦和眼眶，症状如上所述。进一步向上扩展进入前颅窝，症状往往不明显。肿瘤可从前颅窝或眶尖直接侵入中颅窝，从而引起海绵窦综合征。鼻腔病变，除了鼻部症状外，向后扩展会阻塞咽鼓管，产生同侧严重中耳炎或向前侵犯破坏正中部鼻骨。

手术原则

大多数肿瘤较晚有周围重要结构的侵犯。在这些部位，即使组织学良性肿瘤也会有明显破坏和／或致死。肿瘤手术切除的原则受到临近重要器官的影响。此时，专家需要结合肿瘤组织学的不同仔细斟酌。

诊断和评价病变的范围要依赖影像学和组织学。增强的冠状和横断面 CT扫描结合 MRI是必要的。另外，如果怀疑有隐匿原发灶或远处转移，胸部 X 线片和胸腹部 CT 以及骨骼检查是有帮助的。

应在麻醉下活检以取得有代表性的组织。可通过鼻内镜的方法取得组织。多数病例需要单纯手术，或手术结合放疗。手术方式包括颅面部切除、上颌窦切除或行全鼻切除术，同时作或不作眶内摘除。当腭部被切除时，应马上进行修复术。

放疗

根据需要可行术前或术后放疗，注意尽可能保护脑干和眼睛。应选择兆伏级光子线，60～66Gy，分 30～33次，超过 6～6.5 周。颈部淋巴结不需要预防性照射。对不能根治性手术的患者，适合单纯放疗，但是局部控制率低于联合治疗。

化疗

尽管一些药物（顺铂、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤和博来霉素）对复发或转移病例有明显效果，有效率约 30％～70％，但是作用短暂，中位生存期约为 6个月。尽管新辅助化疗有效率达 90％，但未显示出生存率优势。同期放化疗正在研究中。

眼睛和眼眶

尽管原发眼内和眼眶的肿瘤罕见，但眼的恶性病变并不少见。皮肤肿瘤经常发生在上面部，转移病灶累及眼睛可能不被重视或由于侵及更多的重要器官而被忽视。

眼外结构——皮肤、眼睑和泪腺

基底细胞癌

基底细胞癌发生在面部，尤其是眼睛周围。肿瘤多位于下睑边缘和内眦，上睑受侵是不常见的。手术常采用局部切除或同时行植皮修复术。病变广泛或无法切除的可给予放疗。

当手术切缘阳性或有复发病灶时，放疗可作为首选治疗。浅部 X 线（100～150KV）是适当的（如 45Gy，分 10次，10天）使用眼内防护和铅罩保护眼睛是较易办到的，患处一般外放 5mm，若使用电子线而不是千伏级 X 线，外放范围要扩大。

如果鼻泪管受侵，将因泪道堵塞而出现溢泪。套管插入术或支架可能是必需的。然而，经细致计划和分次照射，放疗本身应不会引起泪道堵塞。

非霍奇金淋巴瘤

淋巴瘤可以累及上下眼睑／结膜、主要泪腺或眼眶。最常见的表现是结膜充血病变。偶尔表现为双侧受累，但没有其他更广泛侵犯的证据。通过眼眶 CT 明确分期是重要的。

低分级的局限性淋巴瘤应用局部放疗；高分级的局限性淋巴瘤应用化疗后局部放疗。其他分期淋巴瘤行系统化疗。放疗技术和剂量依赖病变的位置、分期和病理分级。

鳞癌和腺癌

鳞癌发生于皮肤和眼睑，结膜来源非常少见，约占眼外肿瘤的 5%。如上述，鳞癌可用放疗，但应给予更大的外放边缘。鳞癌可从临近部位直接侵犯眼睛，如上颌窦和副鼻窦癌。皮脂腺和泪腺肿瘤是少见的，而且，放射敏感性差。应首选手术治疗。

眼内肿瘤

黑色素瘤

黑色素瘤能侵及色素层；最常见的部位是脉络膜。经常是病人到眼科医生那里作常规检查，发现色素病变。病人会表现为视力丧失。不应做活检术。诊断应由在该领域有经验的眼科专家做出。治疗应由眼科和肿瘤科联合进行。

治疗可以是观察、放射性眼膜治疗（钌或碘）、局部切除、带电粒子（质子线）或摘除术。小的病变可表现为痣，因此注意其生长变化是重要的。应行3个月1次眼底镜检查和系列摄片，1mm的增长即是有意义的。

应用^{106}Ru照射眼底比^{125}I损伤率低，但是只能用于不深于5mm的肿瘤。碘膜去掉低能γ线，因此可以治疗深度达到8mm的肿瘤。80～100Gy给予肿瘤尖部，或500Gy给予肿瘤底部。局部切除和质子线放疗用于较大肿瘤。

如果局部切除术后，将放射性眼膜植入眼底以照射瘤床，显示结果更好。质子线照射获得更好结果，但价格昂贵、耗时久而且仅能用于严格选择的病例。预后依赖于肿瘤部位，肿瘤扩展及组织学类型。梭形B细胞型肿瘤疗效好于上皮细胞和梭形B细胞混合型肿瘤。

视网膜母细胞瘤

这是一种少见的眼内肿瘤，经常发生于2岁前的幼儿。大量病例显示，这种疾病具有遗传性，并且常双侧发生。像黑色素瘤，诊断依靠疾病的临床表现。病人的治疗应该由有经验的眼科专家和肿瘤科联合进行。不应做活检术。

对有家族史的病人，可在常规镜检时做出诊断，尤其当家长发觉孩子斜视或聚焦困难；或者有白色反光，提示巨大眼内肿瘤。

治疗

- 不靠近黄斑或视盘的微小肿瘤——光凝固法
- 微小／中等肿瘤——放射核素治疗（碘和钌——40Gy）
- 巨大或多发肿瘤——外照射放疗
- 全眼照射（40Gy，分20次，4周以上），尽力保留视力

- 特殊时需要全眼摘除
- 对化疗敏感——顺铂
  ——依托泊苷
  —— 长春新碱
  ——阿霉素
  ——环磷酰胺
- 如果肿瘤预后差，或行新辅助治疗，化疗是有帮助的
- 预后 ——90%生存率；80%可保留眼睛

视神经肿瘤

视神经肿瘤少见，常规手术治疗。无法切除时，可采用高剂量放疗。通常使用一对楔形板照射野，并按常规分割给予 55Gy.

横纹肌肉瘤

这是一种少见肿瘤，最好发部位为眼眶。

转移性疾病

眼睛的转移通常与脉络膜有关。最常见肿瘤是肺癌和乳腺癌。通常表现为视力缺失和间断疼痛。这是肿瘤学急症。放疗应使用侧野照射眼眶，给予 20Gy，分 5 次，1 周以上。为避开对侧晶体，射野向后偏 5°角。然而，预后通常较差，白内障并是一个问题。

广泛骨转移可影响眼睛。可引起眼部疼痛、复视和眼球突出。这些常见于乳腺癌转移，也可见于肺癌和前列腺癌。系统治疗是适当的、局部放疗是有帮助的。

涎腺肿瘤

相对于整个腺体的扩大而言，涎腺肿瘤最初表现为涎腺实质内无痛肿物腮腺肿瘤通常是明显的，但是，下颌腺的轮廓较难确定，区分腺体的肿大和腺体中的肿物往往是不可能的。

多型性腺瘤（混合性腮腺肿瘤）

这种良性上皮肿瘤是腮腺肿瘤中最常见的一种，可以出现在各种年龄段，一般是无痛的、缓慢生长的、带有光滑表面的致密

肿物，不伴深部组织的粘连固定。少数肿瘤表现为柔软囊性。远处转移非常少见，但是摘除肿物后常见局部复发。原因是缓慢长大的肿瘤压迫周围涎腺组织，形成一个肿瘤可以穿透的假膜。这种良性肿瘤偶尔会恶变。

其他良性肿瘤

涎腺中更为少见的良性肿瘤包括：

- 单型性腺瘤
- 腺性淋巴瘤
- 脂质淋巴腺瘤
- 嗜酸细胞瘤
- 肌上皮瘤
- 血管瘤

大多数在临床上无法和多型性腺瘤区分，只能依靠肿瘤切除后的病理学检查辨别。

浆液细胞和粘液表皮样肿瘤

尽管绝大多数显微镜下为低分级肿瘤，但是一些仍是高分级的、更有侵袭性的、伴有局部侵犯和通过淋巴血管远处转移的倾向。大多数表现为无痛肿物，潜在的恶性肿瘤只有术后标本通过显微镜检来明确。像在多型性腺瘤中推荐的那样，采用扩大切除，大多数分化好的肿瘤可以被治愈。

癌

癌因为它侵袭性的行为在临床较为明显。腺样囊腺癌有时表现为多年生长非常缓慢的无痛性肿物。表皮样癌通常见于成人，儿童病例少见，恶性程度非常高。

腺癌和未分化癌一般是侵袭性的。涎腺肿瘤，特别是粘液表皮样癌，有一个独特的特点，即沿神经周围浸润和转移。最终，所有这些恶性肿瘤的特点，包括粘连和周围组织浸润，如皮肤、肌肉和骨骼，都会出现。腮腺癌常伴有面神经瘫痪。颌下腺肿瘤在术前更加难以确诊。

淋巴样组织出现在腮腺和下颌下腺内，可能是继发肿瘤的转移，如来自肺和乳腺。这同样解释了淋巴瘤出现在涎腺内。然而，最多见的是邻近淋巴结受累，活检可以明确诊断。

良性肿块的临床处理

至少50%的下颌肿物被证实是恶性的，因此，合理的治疗应是如果怀疑即行颌下肿物切除。在腮腺，50%是良性多型性腺瘤，但是潜在恶性肿瘤可以表现相同的临床特性。

研究者必须提供肿物和面神经及其分支间关系的可靠信息和组织学诊断涎腺造影术虽然常用，但并不能提供如此有用的信息。超声检查同样会误导，因为良性腺瘤和癌都可以有囊性区域。结合组织密度分析的CT可提供有价值的信息，但无法做出精确诊断，然而，CT或MRI可帮助确定深部浸润范围。

术前的组织学诊断可优化治疗，但是切取活检或活检钳活检有肿瘤种植的风险。细针穿刺细胞学可能无此风险，但不总是有帮助的。大约90%细针穿刺的标本是足够的，其中，10%难以做出精确组织学分类。因此，细针穿刺细胞学提供的可靠诊断大约是80%。

腮腺切除术

这种手术的目的是最大范围地切除腮腺肿块和周围组织，同时保留面神经。因肿瘤浸润面神经，需要作全腮腺切除，切断面神经干，这种可能的后果要在术前向患者交代清楚。

一个临床无明显恶性特征的肿块行规范的大范围腮腺切除术后，病理报告为恶性时，若为粘液表皮样或浆液细胞肿瘤，则不再行进一步治疗；若病理为腺样囊性癌或癌，或切缘不充分，则要作术后放疗，因为其沿神经周围浸润和扩散的危险是公认的。

恶性肿块的临床处理

与临近结构粘连固定、面神经的麻痹和淋巴结肿大往往提示为恶性肿瘤。在这些情况下，诊断要用切取活检的方法来确定。一旦确诊，行外科手术扩大切除并包括活检部位，以去除肿瘤种植的危险。

显微镜检证实后，CT或MRI扫描可帮助确定肿瘤局部浸润的范围。治疗计划必须包括放疗、颌面外科和整形外科。辅助放疗往往术后一次完成；但是，少数情况下放疗分开进行，术前2/3，术后1/3放疗

术前放疗有2个好处：大的肿瘤体积可以缩小，容易切除；有时使不能手术的肿瘤变得可以手术。然而，放疗后手术对技术

要求较高

放疗

多型性腺瘤是一种良性肿瘤。但是，局部摘除后的局部复发率使一些病人接受了术后放疗；没有证据表明这是有益的。复发病人中约一半有 10 年或以上复发史。更好的方法是切除肿块时应包括足够宽的正常组织边缘。

当一个粘液表皮样或浆细胞肿瘤被切除，放疗是不必要的，除非切除正常组织的边缘受累。

对恶性涎腺肿瘤，术后放疗可降低局部复发率。对腮腺恶性肿瘤，术后放疗适应证：

- 肿瘤高分级
- 手术切缘靠近肿瘤
- 复发肿瘤行再次手术
- 腮腺外组织受侵
- 区域淋巴结受累
- 术后有大的肿瘤残留

传统放疗使用 6～10MV 光子，经常用带一对楔形板的照射野，给予 55～65Gy/6～7 周。肿瘤体积将包括临近颅神经，向上至颅底，以控制沿神经周围浸润（这一点在腺样囊腺性癌中特别常见）。口腔干燥常见，但如果对侧涎腺避免照射，是可以恢复的。治疗后水肿是也常见的。

在巨大肿瘤治疗中，术前放疗是有优势的，特别是对无法手术的。45～50Gy 后复查，评价是否此时肿瘤缩小可以手术。术后放疗在伤口愈合后应尽早地进行，再给予 20～25Gy/2～3 周。

电子线治疗在腮腺肿瘤中有潜在优势。近年来，其他特殊放疗已被用于腮腺癌治疗，特别是中子。一项多中心随机研究治疗局部晚期腮腺癌，中子放疗的局部控制率达 67%，而光子只有 17%。

化疗

化疗在低分级腮腺癌的治疗中是没有地位的。更具侵袭性的肿瘤，包括粘液表皮样、腺样囊性癌和未分化癌对化疗开始表现出良好的效果，但这些疗效是短暂的。最常用的药物有：

- 顺铂
- 氟尿嘧啶和阿霉素

- 环磷酰胺

辅助或新辅助治疗尚未获得完全评价。

表 24.4　涎腺肿瘤的治疗结果

组织学	5 年生存率（%）
浆液细胞	92
粘液表皮样（低分级）	76
腺癌	66
腺样囊性	50
鳞癌	50
粘液表皮样（高分级）	46
未分化	33

推荐阅读

Ho, J.H. (1978) An epidemiologic and clinical study of nasopharynx carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **4**, 182–98.

International Nasopharynx Cancer Study Group. (1996) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin and bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in Stage IV (> or = N_2, M_0) undifferentiated nasopharynx carcinoma. A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **35**, 463–9.

Teo, P., Tsao, S.Y., Shiu, W., *et al.* (1989) A clinical study of 407 cases of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **17**, 515–30.

（郑宝敏　吉　喆译　孙　艳校）

第 25 章 中枢神经系统肿瘤

原发性脑肿瘤 353
脑转移 358
推荐阅读 360

原发性脑肿瘤

病因学

大多数的脑肿瘤是散发的。辐射可以诱发神经胶质瘤和脑脊膜瘤，原发性中枢神经系统淋巴瘤与免疫抑制包括 AIDS 有关。还有一些其他的有关致病因子，但是都还未得到证实，存在争议：

- 工业及农业用化学制剂
- 电磁场
- 病毒
- 创伤

流行病学

除了个别例外，如日本人中脊髓肿瘤高发以及美国西海岸 AIDS 人群中中枢神经系统淋巴瘤高发，全世界原发性脑肿瘤的发生率基本是一致的。最近的报告提示发达国家中神经胶质瘤和(非 AIDS)淋巴瘤的发生率正在增加。原发性脑肿瘤可以发生于任何年龄，但是呈现两个高峰：一个高峰发生于儿童，他们最易发生实体肿瘤，另一个高峰发生于中年的后期。

病理学

原发性脑肿瘤的病理学各种各样，显示其组织发生各有不

同。最广泛应用的分类系统是 WHO 1993 年制定的方案，其中神经胶质瘤是最常见的肿瘤。原发性脑肿瘤的行为和预后与组织学类型密切相关。良性肿瘤（如脑脊膜瘤）并不少见，一些恶性非神经胶质肿瘤（髓母细胞瘤和脊髓生殖细胞瘤）预后良好。因此准确的组织学分类鉴定对指导治疗非常重要。

表 25.1　与原发性肿瘤有关的综合征

综合征	肿瘤
神经纤维瘤病 1 型	神经胶质瘤
神经纤维瘤病 2 型	神经胶质瘤、脑脊膜瘤和神经鞘瘤
Li-Fraumeni 综合征	神经胶质瘤
Von Hippel-Lindau 综合征	小脑血管母细胞瘤
Gardener 综合征	神经胶质瘤
遗传性神经胶质瘤	神经胶质瘤
结节性硬化	室管膜下巨细胞星形细胞瘤

原发性脑肿瘤很少转移到中枢神经系统外，但是其渗透性很强，具有沿着白质束向脑内更远区域扩散的倾向，这种特点使其对治疗具有抵抗性。沿着脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）扩散到神经轴的更远区域是生殖细胞肿瘤、髓母细胞瘤和其他原始性神经外胚层肿瘤的一个特征。这对其治疗具有重要的提示作用。

组织学类型和临床特点，如年龄及临床表现的综合考虑，对大多数的脑肿瘤的预后有重要参考价值的。因此，对其他肿瘤通常适用的肿瘤分期系统很少应用于脑肿瘤。

与胶质母细胞瘤有关的分子改变：

- Ⅰ型——肿瘤抑制基因缺失（65%存在 *p53* 突变）
  - ——癌基因上调
  - ——染色体改变
  - ——患者较年轻
  - ——可以发生于已存在的低级别肿瘤
  - ——预后较好
- Ⅱ型——主要是染色体改变
  - ——癌基因过表达

——患者年龄较大
——预后差

临床表现

脑肿瘤既可表现为神经功能障碍，又可有颅内压增高的体征。表现症状为癫痫或缓慢发病往往提示预后相对良好。

表 25.2 WHO (1993) 颅内神经胶质瘤分类

分类	级别或类型	预后
星形细胞瘤	纤维状细胞	佳
	低度恶性细胞	良好
	退行性细胞	差
	成神经胶质细胞瘤	极差
少突神经胶质瘤	低度恶性细胞	良好
	退行性细胞	差
室管膜瘤	低度恶性细胞	良好
	退行性细胞	差

表 25.3 颅内神经胶质瘤表现的症状

症状	作为主要症状的发生频率 (%)	占症状表现的总频率 (%)
癫痫	30	53
头痛	25	71
认知障碍	12	52
运动障碍	8	43
言语障碍	5	27
意识模糊	4	25
视力障碍	4	25
感觉改变	2	14
多种症状	10	

检查主要是通过脑显像。钆增强的全序列磁共振扫描显像可以给我们提供肿瘤结构的最大分辨程度，但我们现在常用的对比增强 CT就已足够了。应用 SPEC、PET 和 MR进行功能显像在诊断和评估治疗反应方面的重要性正在增加。 SPECT 扫描中的

显像物质^{201}Tl、^{123}I-酪氨酸及 PET 中应用的^{18}FDG（^{18}氟脱氧葡萄糖）对检查肿瘤的功能性活动有重要作用，经常能够帮助区分高级或低级肿瘤和治疗导致的坏死。沿 CSF 通路扩散的肿瘤需要做全神经轴 MRI。

治疗选择

尽管有一些肿瘤（如垂体腺瘤或脑脊膜瘤）在行不全切除手术后需要另外进行放射治疗，单纯手术切除仍是大部分良性肿瘤的首选治疗方式。只表现为癫痫的、扫描显示无占位效应的低度恶性的星形细胞瘤经常可以应用药物治疗；有其他神经症状进展，影像学证据显示肿瘤增长或恶变则是需要手术治疗的指征。虽然部分切除术后经常常规给予放射治疗，但对这些肿瘤进行放射治疗的作用仍有争议。

可疑高度恶性的神经胶质瘤需要手术以进行组织学证实。这可以通过立体定位组织活检或在肿瘤可能位置进行颅骨穿孔组织活检。活检同时进行切除对解除压迫症状通常是有价值的，而其本身对肿瘤的控制却有较多的争议。“盲目”钻孔进行组织活检风险极大。不采取进一步治疗的话，多形性星形细胞瘤或胶质母细胞瘤患者的中位生存期大概分别为 1 年和 3 个月。放射治疗可以使多形性星形细胞瘤患者的中位生存期延长到 3 年，使胶质母细胞瘤患者的中位生存期延长到 1 年。

术后放射治疗并不常规进行，除非对于老年患者或那些无论采取何种治疗措施预后都会较差的、一般状态欠佳的患者。照射的部位通常局限于脑内肿瘤生长区域，根据预后因素在 2～6 周内给予 30～60Gy 的放射剂量进行治疗。

即便应用化学药物治疗，其对肿瘤辅助治疗的作用也几乎很小，通常用于肿瘤复发时。亚硝基脲（BCNU 氯乙亚硝脲和 CCNU 环己亚硝脲）是最常用的药物。甲基苄肼和铂类化合物以及替莫唑胺也有一定作用。

髓母细胞瘤可采用手术切除继以颅内-椎管内放射治疗，化学治疗的作用目前还在探讨。总体上，50%的患者可获得 5 年的无病生存期。对室管膜瘤和幕上原发性神经外胚层肿瘤也需要采取相似的治疗手段。

脑肿瘤的患者要经历各种各样有关身体的、认知的和情感的问题。突出的有：

- 运动失调

- 肿瘤相关性癫痫
- 疼痛（头痛）
- 语言障碍
- 智力减退

这些最好由全科医师及拥有由一位资深肿瘤外科专家、一位神经肿瘤专家、一位神经科医生、一位护理专家和一个康复小组组成的专家组联合进行治疗，目的是最大限度地改善患者生活质量，同时给予最佳的治疗以延长存活时间。康复护理小组的早期介入意义重大。

新进展及未来的治疗

外科和放射治疗仍然是这些肿瘤的主要治疗手段，最大的进展包括应用形态学更加有效地和更加准确地描述肿瘤。外科上突出的进展是神经导航的应用，可以将最近获得的患者脑和肿瘤的影像投射到手术进行的区域。激光或超声切除能使被识别的肿瘤达到完整切除。在手术中应用光敏激活细胞毒性复合物以进一步提高肿瘤清除率的研究也正在进行中。在肿瘤手术切除后的空腔里应用可持续释放的化学药物（BCNU-Gliadel）进行治疗对改善患者存活时间已显示出有一定的益处。

立体定位和光束构象的应用使对颅内检查的描绘更加准确，减少了对正常脑组织的照射。这种对正常脑组织照射的减少反过来使对肿瘤照射剂量相对增加，使在更大程度上对肿瘤进行控制成为可能。目前这些技术的应用价值正在评估中。第三代放射增敏剂，如缺氧细胞毒素——替拉扎明（tirapazamine）已经初步显示出对胶质母细胞瘤的治疗具有应用前景。在脑内应用血管生成抑制剂具有很强的理论基础。药物沙利度胺或称酞胺哌啶酮（thalidomide）已显示具有一定作用，新一代药物的研发正在进行中。

传统的化学药物在脑肿瘤中的治疗效果令人失望。然而，用O-6-烷鸟嘌呤DNA烷基转移酶抑制剂或血脑屏障调节剂改变局部环境，可以改善亚硝基脲或铂类化合物原本不佳的治疗效果。一些新的化合物（如替莫唑胺）已显示对此具有活性。

目前脑已成为基因治疗深入研究的靶器官，许多治疗涉及单纯疱疹病毒胸苷激酶基因（HSVtk）/无环鸟苷自杀基因系统。许多其他的治疗策略也具有可能性，但是目前缺乏有效的载体限制了这些手段的应用。目前腺病毒或单纯疱疹病毒的应用可以克

服这些内在的局限性，从而改进恶性神经胶质肿瘤的治疗。

脑转移

发病率

颅外原发肿瘤转移到脑十分常见。有症状的转移发生率大约6/100 000，但在对患有肿瘤的病人进行尸体解剖的研究显示有24%发生脑转移。男性发病率略高于女性，且随着年龄增长发病率增高。

脑转移可发生于任何原发部位的肿瘤，最常见的是呼吸道(50%)、乳腺(15%)以及黑色素瘤(10%)，但(至少)有10%原发部位不清。有一些癌只转移到其他部位而很少转移至脑，如前列腺、膀胱、子宫颈和卵巢的肿瘤，其原因还不清楚。只有很少一些肿瘤具有转移到脑的倾向，包括绒毛膜癌和肾透明细胞癌。癌性脑膜炎少见，但可发生于：

- 白血球过多症
- 淋巴瘤
- 肺癌和乳腺癌

病理学

- 位置——80%在大脑半球
  ——15%在小脑
  ——5%在其他位置，如基底神经结
- 大体——病变不连续
  ——分界清楚
  ——有出血、坏死及囊性化的区域
  ——50%为复合病变
- 组织学——与原发肿瘤相似
  ——血管增生及肿瘤坏死常见
  ——通常与临近组织分界清楚

临床表现

脑转移的表现与有额外并发症的原发性脑肿瘤相似，患者可能因系统性疾病而感觉不舒服。最敏感的检查是高分辨率的对比增强MR扫描。

转移最常表现为多发、不连续和分界清楚的病灶，在钆标记的增强时表现为 T1 加权像密度减低，T2 加权像密度增高，周围有血管源性水肿带包绕。有多达 20%的、以此种方式表现的病变在 CT 扫描上是看不到的，但当做断层增强 CT 扫描时病变可以再显现。

诸多报道指出脑转移瘤在 20%～50%病例中是单发的。

治疗

开始的治疗需要控制所出现的症状，用抗惊厥药、止痛剂和其他适当的药物。地塞米松可用于大多数患者，经常可以使症状好转。起始剂量通常为每天 8～16mg，症状改善后维持量为 2～4mg 对地塞米松治疗无效的患者是否应该使用更进一步的治疗存在争议。

由于不管采取何种治疗措施，具有多个不良预后因素患者的预后都会很差，因此只给予这些患者对症治疗是比较合理的。对那些地塞米松治疗后病情改善的患者，可以应用放射治疗。这种方法可以使肿瘤得到暂时的控制，提高生存率及减少类固醇使用剂量。典型的治疗方法是全脑照射。已经证实，分 5次进行放射总剂量为 20Gy 的治疗与进行更多次放射治疗的方案同样有效。

在另外一些适合的患者中，孤立的脑转移应该给予不同的考虑，尤其是来源于组织学预后良好的原发灶。如果允许，可以选择肿瘤切除治疗。脑转移的生长方式经常使肿瘤的完整切除得以实现。手术以后，可给予全脑放射治疗（分 5 次放射总剂量 20Gy 或分 10 次放射总剂量 30Gy），可伴或不伴有局部放射增强。另一个方法是进行立体定向放射外科治疗（1 次性放射总剂量 20Gy），之后再给予全脑放射治疗。尽管这是常规治疗方案，但外加的全脑放射治疗的价值还不能肯定。

对化学药物敏感的原发肿瘤所形成的脑转移瘤进行化疗是有效的。在生殖细胞肿瘤应作为一线治疗（或在手术切除后），或者在小细胞肺癌和淋巴瘤中作为放射治疗的备选方案。在对化学物质不敏感的肿瘤如乳腺癌中也可作为二线治疗。当肿瘤导致血-脑屏障破坏时，可以尝试正常使用用于治疗全身性转移的药物，大约 30%患者会有反应。

预后

总之，癌症合并脑转移的患者预后不良。对那些状态差的患

者，不管治疗与否，其中位存活时间可能也只有 6～8 周。相反，预后好的、进行过充分手术和放疗的孤立脑转移灶患者的前景较好，许多患者可存活 2年或更长时间

表 25.4　脑转移患者预后影响因素

因素	说明	影响
年龄	年龄增加（>50）	不利
临床表现	一般状态差	不利
	固定的神经功能缺陷	不利
组织学	腺癌	有利
	鳞癌（尤其是肺）	不利
	生殖细胞	非常有利
数目	单发	有利
	多发	不利
大小	小	有利
	大	不利
手术情况	可以手术切除	有利

推荐阅读

Davies, E. and Hopkins, A. (ed.) (1997) Royal College of Physicians, *Improving care for patients with malignant glioma* London.

Kleihues, P. and Cavenee, W.K. (ed.) (1997) *Pathology and genetics: tumours of the nervous system*. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

（介建政译　季加孚校）

第 26 章　皮　肤　癌

原发性皮肤恶性黑色素瘤　*361*
非黑色素瘤皮肤癌　*363*
推荐阅读　*365*

原发性皮肤恶性黑色素瘤

定义

原发性皮肤恶性黑色素瘤起源于皮肤基底层的黑色素细胞，这些细胞可以产生黑色素，当受到紫外线长时间照射时可使皮肤成褐色。

病因学

- 过度暴露于紫外线照射
- 遗传易感性——位于第 9 号染色体上的基因 *CDKN2A*，是抑癌基因
- 33% 的家族性黑色素瘤患者出现 *CDKN2A* 基因的突变

发病率

黑色素瘤在英国每年的发病率为 10/100 000——每年新发病例接近 6 000 例。

临床表现

原发性皮肤黑色素瘤主要表现为：皮肤出现不断生长、不规则的黑色或褐色病变。当病变边缘轮廓不规则，局部出现褐色、黑色和红色等多种色素沉着，偶尔出现渗出和结痂时，应高度怀疑该病。大多数皮肤黑色素瘤诊断时病变直径已接近 5mm，仅

有一小部分病例能在早期得到诊断。病变可位于正常皮肤，亦可在原有良性黑色素痣的基础上发生。

病理学

病理表现为黑色素细胞呈肿瘤性生长，侵犯基底膜直至真皮层。准确检测肿瘤细胞的浸润深度对于预后具有重要意义。当肿瘤浸润深度小于 1.5mm 时，5 年无病生存率超过 90%，但是当肿瘤浸润深度超过 3.5mm时，即使行规范的手术治疗，也仅有50%的患者能够存活。

分期

目前黑色素瘤的 UICC分期包括 4期：

- Ⅰ期：肿瘤浸润深度小于 1.5mm
- Ⅱ期：肿瘤浸润深度大于 1.5mm
- Ⅲ期：区域引流的淋巴结受侵犯
- Ⅳ期：出现远处转移

Ⅲ期及Ⅳ期患者预后较差， Ⅲ期患者 2 年无病生存率仅25%；Ⅳ期患者的 2年生存率仅 6%。

鉴别诊断

皮肤出现的含色素病变可分为良性及恶性。良性病变较为常见,包括 良性黑色素痣,多见于青年人 脂溢性皮肤角化症,常见于老年人。良性病变与恶性黑色素瘤常需行切除活检进行鉴别。

治疗

对于原发性恶性黑色素瘤应完整切除病变，但是切除病变周围正常皮肤的范围目前存在争议，尚缺乏深入的研究证据。通常，当肿瘤浸润深度小于 1mm 时，皮肤切缘应距病变边缘 1cm;肿瘤浸润深度在 1～2mm 时，皮肤切缘应距病变边缘 2cm ;当肿瘤浸润深度超过 2mm时，皮肤切缘距病变 3cm 已足够，不推荐扩大皮肤切除范围。当然切除的深度与切除皮肤的范围是同样重要的。

绝大多数患者切除病变后局部的皮肤缺损能够直接缝合，仅有一小部分的患者局部需要补片或者移植物缝合修复。

Ⅲ期的患者尚需清扫局部淋巴结。目前有研究报道对于Ⅲ期患者清扫淋巴结后皮下注射 IFN-α 1年，可以显著提高术后生存

率。但是其疗效尚需进一步试验研究。

对于Ⅳ期患者，化疗及免疫治疗尚未得到普遍接受。应行CT或MRI进行准确的分期。减瘤手术通常可以提高患者的生活质量。化疗常用的方案包括DTIC和/或vindesine，有效率为30%，但是作用很短暂，并不能显著提高生存期。最近有研究报道联合他莫昔芬的化疗能够提高有效率，但尚未得到确证。生物治疗是目前研究的热点，包括IL-2联合黑色素肿瘤疫苗的治疗。

放射治疗对于黑色素瘤无效，但是可以有效缓解骨转移患者的疼痛。脑转移在长期存活的黑色素瘤患者中相对比较常见，对于无症状的脑转移患者是否进行治疗尚存在争议，一些神经外科中心主张对于出现单发或2个彼此孤立的脑转移病灶应进行手术切除。如果脑转移灶引起症状，可行全身皮质激素治疗，亦可同时联合放射治疗，可能有助于缓解症状。

经验性的外科治疗方案

- 辅助肢体灌注化疗
  - ——氮芥
  - ——氮芥十肿瘤坏死因子
  - ——对于复发的黑色素瘤能较好地缓解症状
  - ——对于原发性黑色素瘤的生存期无改善
- 前哨淋巴结活检
  - ——放射性标记的胶体
  - ——亚甲基蓝
  - ——如果前哨淋巴结阴性，则可不必行整块切除

非黑色素瘤皮肤癌

流行病学

非黑色素瘤皮肤癌是西方人群中最常见的恶性肿瘤之一，特别好发于高加索地区长期暴露于紫外线照射下的白种人（例如农民和渔民等）。病因包括：

- 紫外线照射
- 电离辐射
- 慢性炎症

- HPV 感染
- 免疫功能低下
- 遗传因素（例如着色性干皮病和基底细胞痣综合征）

此外，乳腺癌、肺癌和胃肠道恶性肿瘤的皮肤转移亦较为常见

病理学

基底细胞癌（占非黑色素瘤皮肤癌的 75%）常见于暴露在阳光照射的区域，例如面、颈、耳、头皮以及肢体皮肤等。临床表现为生长缓慢的红色丘疹，表面毛细血管扩张。病灶局部可表现为：

- 结节
- 溃疡
- 色素沉着
- 病变表浅
- 呈囊性
- 病灶多中心

远处转移较为少见，常常发生于手术切除或放射治疗得到治愈后。对于位于眼周、鼻、唇和耳附近的病灶常采用放射治疗。其他治疗方法还包括冷冻治疗及局部氟尿嘧啶化疗。

鳞状细胞癌（占非黑色素瘤皮肤癌的 20%）：亦常见于暴露于日光照射下的皮肤，常表现为在光化性角化病基础上出现的红色病变，生长迅速局部可出现溃疡和出血，区域引流淋巴结可受侵治疗以手术或放疗为主，对于多发病灶可采用化疗（常用药物包括顺铂、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和争光霉素等）。

Merkel 细胞癌是高度恶性的皮肤神经内分泌肿瘤，比较罕见。常见于老年人，表现为头或颈部皮肤结节，溃疡少见，但常向周围皮肤浸润生长，侵犯局部淋巴结。治疗以手术为主，对于已出现远处转移的可行姑息性放射治疗。 3 年生存率不超过 50%

皮肤分泌腺腺癌：包括的种类较多，比较罕见，绝大多数仅局部浸润生长。

其他一些少见肿瘤：

- 皮肤血管肉瘤
- Kaposi 肉瘤（HIV相关性或地方性）
- 其他软组织肉瘤

推荐阅读

Kirkwood, J.M., *et al.* (1996) Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin. Oncol.* **14**, 7–17.

（崔　明译　步召德校）

第 27 章　血液系统恶性疾病

急性白血病　*366*
慢性淋巴细胞白血病　*370*
霍奇金淋巴瘤　*374*
非霍奇金淋巴瘤　*378*
骨髓瘤　*383*
推荐阅读　*387*

急性白血病

流行病学

急性白血病的发生率为 4/100 000～7/100 000人。急性淋巴细胞白血病的高发年龄为 3～4 岁，而急性髓细胞白血病的高发年龄大于 60 岁。

病因

多数原因不明。一些遗传性疾病可能增加了该病的发病风险：如

- Fanconi 贫血
- Bloom 综合征
- Klinefelter 综合征
- 共济失调毛细管扩张征

在同卵双胞胎中发病风险率增加 3～5 倍。

环境因素有电离辐射、化学致癌物、化疗药物和感染因素等。如在加勒比海或日本感染成人 T 细胞白血病病毒 I，非常年轻时不成熟的免疫系统受到感染等，这些均可能是非常少见的发病原因。

诊断和分类

多数患者表现为外周全血细胞减少，少数患者可表现白细胞（white blood cell，WBC ）升高。患者可出现贫血、出血或感染。淋巴结肿大或肝脾肿大在急性淋巴细胞白血病中最常见。

根据骨髓形态学、免疫表型和细胞遗传学检查可进一步分类为髓性或淋巴细胞性白血病。根据细胞分化阶段再确定形态学亚型（急性髓细胞白血病分型为 FAB 0～7 型，淋巴细胞白血病为 L1～3 型）。急性淋巴细胞白血病的中枢神经系统浸润需通过腰穿检查来诊断。

急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病是儿童最常见的肿瘤，治疗效果较好，有 70%的治愈率。而成人急性淋巴细胞白血病的疗效较差，只有 30% 的长期生存率。

化疗

常用的诱导缓解方案是长春新碱、泼尼松和 L-天门冬酰胺酶。在成人加用蒽环类药物。儿童患者的缓解率达 90%～95%。成人患者缓解率较低。开始治疗后的最初反应率有可能预测缓解结果，如在治疗后的 2周内缓解则预后较好，如果化疗后 4 周仍不能达到完全缓解则预后较差。事实上，我们需要一些更准确的分子生物学方法来帮助预测预后。

应用环磷酰胺、硫鸟嘌呤和阿糖胞苷等药物巩固治疗很重要，这些药物有助于防治中枢神经系统白血病。中枢神经系统放疗、甲氨蝶呤鞘内注射或大剂量甲氨蝶呤静脉注射也可以防治中枢神经系统的浸润。

高危患者中枢神经系统复发的风险为 10% ，这种中枢神经系统复发的风险与不同治疗方法相关。

维持治疗

缓解期患者在 2 年内应继续使用甲氨蝶呤、6-TG、长春新碱和泼尼松等药物维持治疗。

预后因素

- 不良预后因素——男性

——老年
——年龄<1 岁
——高白细胞数
——亚二倍体
——费城染色体阳性

- 无不良预后因素患者——治愈率 50%
- 有不良预后因素患者——治愈率 20%

高危患者的治疗

尝试采取各种方法治疗高危患者。大剂量环磷酰胺或甲氨蝶呤强化巩固治疗取得了较好疗效。第一次缓解期患者进行造血干细胞移植的治愈率为 50%（异基因移植）或 30%（自体移植），但这还需要与传统强化治疗进行前瞻性比较研究。治疗失败与患者年龄和达到第一次完全缓解所需的时间有关。在长期缓解的儿童患者中，化疗即可能达到抢救治疗目的。而其他情况的儿童患者，干细胞移植是可选择的治疗方法

急性髓细胞白血病

确定诊断选择治疗时需要考虑以下 3 个因素：

- 急性早幼粒细胞白血病应考虑使用维甲酸
- 患者的年龄
- 临床状况和行为评分。小于 60 岁患者可以使用包括干细胞移植的强化治疗。老龄患者不适合强化治疗，可考虑使用缓和的轻症治疗方案

化疗

蒽环类药物和阿糖胞苷联合用药已使用了 30 年，给药时间为 7～10 天。加入第三种药物如硫鸟嘌呤或依托泊苷也很普遍。但目前还缺少三者或四者联合治疗疗效更好的证据。使用大剂量阿糖胞苷诱导治疗，也没有明确证据说明疗效更好。

诱导方案是否成功与患者年龄相关（90%儿童患者在第一疗程能够达到完全缓解；50～60 岁患者为 75%，60～70 岁患者则为 65%） 所有患者中 70%～80%在第一疗程达到完全缓解后，应给予 3 或 4 个联合其他药物（如安吖啶、依托泊苷、去甲氧柔红霉素、米托蒽醌或大剂量阿糖胞苷）的巩固强化治疗。应该进行几个疗程的巩固强化治疗目前仍然不清楚。老年患者很少能耐

受超过 2 个疗程以上的巩固治疗。

除了对于部分老年患者外，一般不主张进行维持治疗。

预后因素

一些临床特征可以作为预测患者复发还是生存的依据。最有说服力的是细胞遗传学、患者年龄以及骨髓幼稚细胞对治疗的最初反应。其他因素也很重要，如：

- 男性
- 发病时的高白细胞数
- 高龄
- 细胞分化程度差
- 继发性白血病
- 骨髓增生不良

预后好的细胞遗传学因素为 t(8：21)、t(15：17)和 inv(16)。这些染色体异常一般出现在较年轻患者，且 25%的患者年龄小于 60岁。预后不良的细胞遗传学异常为 5号染色体的异常或 7 3q- 或更复杂的异常。这些异常经常发生在老年患者，且与治疗相关白血病或 MDS等相关。老年患者通常有化学耐药表型 P-糖蛋白过度表达，缓解率低且复发风险更高。

干细胞移植

当患者年龄小于 45岁，且有 HLA相合的同胞兄妹时，可以考虑进行外周血或骨髓的异基因造血干细胞移植。在对于无不良预后因素的患者，仅仅在一线治疗失败后考虑进行干细胞移植，但对于其他人群，特别是有不良预后因素的患者，造血干细胞移植可以作为完全缓解后的巩固强化手段。

急性早幼粒细胞白血病

这是一种独特的类型，在 FAB分型中，具有 M3的形态学特征，并因为 t（15：17）染色体异位产生 *PML-RAR* 的融合基因。单独使用全反式维甲酸（all-transretinoic acid，ATRA）能够促进分化诱导缓解，但不能治愈。化疗仍然很重要，可以同时给予化疗或在使用维甲酸后再化疗。初诊时白细胞数量高低很重要。低白细胞的患者给予 ATRA和化疗将达到 80%的生存率。25%患者表现为高白细胞，这部分患者早期死亡率高，仅有 60%生存率。

自体造血干细胞移植已经被广泛用于第一次完全缓解后的巩固治疗，疗效与异基因骨髓移植相当。这对于老年（年龄大于60岁）患者及那些没有合适供者的患者是可行的。自体造血干细胞移植似乎比常规化疗更有效，但对于儿童患者该方法效果并不大。

疗效

年龄小于60岁患者能达到80％缓解率，年龄大于60岁的患者能达到60％～65％缓解率。生存率高低与年龄等其他预后因素相关。多数患者有可能复发。患者年龄、第一次缓解持续时间以及最初的细胞遗传学危险因素有可能预测疗效。如果第一次缓解持续时间短、老年患者并具有不良的细胞遗传学因素，则预后不良

前景

急性髓细胞白血病是异质性疾病，不同亚型需要针对不同的危险因素进行不同的治疗。砷剂（砒霜复合物）在急性髓细胞白血病治疗中可能会有重要作用，干细胞移植技术会越来越精细，免疫治疗将会得到进一步发展。但急性髓细胞白血病老年患者的治疗仍面临巨大困难和挑战。要确定哪些患者需要进行强化治疗，要不断改进非强化治疗的方法。调节分子水平的耐药在理论上是可行的，在以后的若干年这方面将会有进一步评述。

慢性淋巴细胞白血病

不同类型的慢性淋巴细胞白血病其外周血中淋巴细胞数量均增多。根据细胞形态、细胞表面的免疫表型、细胞遗传学和分子生物学来进行分类。一些淋巴瘤可以表现为淋巴瘤细胞对外周血和骨髓的浸润。

B细胞慢性淋巴细胞白血病

普通型白血病发生在中老年患者，外周血、骨髓和淋巴组织中有成熟小B淋巴细胞增多

在欧洲和北美，B细胞慢性淋巴细胞白血病占所有成人白血病的30％～40％。年发生率为2.5/100 000；男∶女为2∶1，诊断时中位年龄65～70岁，79％的患者年龄超过60岁，仅仅6％

患者年龄小于 50岁。

环境因素：

- 农业（特别是大豆种殖业、家畜养殖业、奶品以及除草剂的使用等）
- 橡胶制造业
- 石棉
- 轮胎修理
- 接触四氯碳化合物

表 27.1 慢性淋巴细胞白血病

B 细胞
B 细胞慢性淋巴细胞白血病/弥漫小淋巴细胞淋巴瘤
B 幼稚淋巴细胞白血病
毛细胞白血病和变异型
具有绒毛淋巴细胞的脾淋巴瘤
套细胞（Mantle）淋巴瘤的白血病期
滤泡细胞淋巴瘤的白血病期
淋巴浆细胞样淋巴瘤的白血病期
T 细胞
T 细胞慢性淋巴细胞白血病（大颗粒淋巴细胞白血病）
T 幼稚淋巴细胞白血病
成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
蕈样霉菌病的白血病期/sézary 综合征

比较而言，遗传因素可能起了主要作用。不管是在日本还是在日本移民中慢性淋巴细胞白血病发病率均很低。

由于淋巴细胞对凋亡信号的无反应性，即抑制凋亡使慢性淋巴细胞白血病细胞的生存时间延长从而导致慢性淋巴细胞白血病细胞的克隆性增殖；慢性淋巴细胞白血病细胞常常高表达能够抑制凋亡的 Bcl-2 蛋白。

病理学

小淋巴细胞在淋巴结、脾、骨髓和外周血逐渐累积，缓慢的进展性浸润导致贫血、血小板减少和中性粒细胞减少（初诊时重要的预后因素）。其他特征有：

- 有时并发自身免疫性贫血

- Evan 综合征
- 低丙种球蛋白血症
- 常见 T 淋巴细胞功能失调

临床表现

临床表现多样，总体为惰性临床过程常通过常规血细胞计数. 或发现无痛性淋巴结肿大、贫血或感染而诊断。进展期患者可出现全身症状

对称性淋巴结肿大，66%患者有脾肿大，肝肿大较少见。但进展期患者常见肝肿大初诊时其他脏器的浸润并不常见。

诊断

慢性淋巴细胞白血病的诊断标准很明确。细胞表面免疫表型测定在鉴别其他淋巴细胞增多症和其他淋巴肿瘤导致淋巴细胞增多症非常重要

治疗

目前尚无证据表明在淋巴细胞增多、未合并淋巴结肿大的慢性淋巴细胞白血病患者接受全身治疗能够延长患者的生存期。进展期或由活检证实有广泛浸润或淋巴细胞倍增时间短的 <12 个月）患者需要进行全身治疗

NCI工作组指南认为如果出现以下情况则需要开始治疗：

- 慢性淋巴细胞白血病引起的全身症状（6 个月内体重减轻 >10%、疲乏或者行为评分 2分或更差、发热但无明显感染证据和盗汗）
- 有症状的淋巴结肿大和肝脾肿大
- 进行性贫血（血红蛋白 <10g/dl）
- 进行性血小板减少，血小板 $<100\times10^9/L$
- 进行性淋巴细胞增多 $>300\times10^9/L$或增高速度很快
- 用泼尼松难以控制的自身免疫性疾病
- 反复感染或伴有低丙种球蛋白血症

瘤可宁

仍然是一线治疗选择。通常有效，如表现为治疗后外周血淋巴细胞数量减少、血红蛋白和血小板计数的升高、淋巴结和脾肿大缩小。50%以上患者全身症状有改善。但完全缓解较少见。

表 27.2 NCI 工作组对慢性淋巴细胞白血病诊断标准的修订

外周血淋巴细胞增多：	（1）淋巴细胞绝对计数＞$5\times10^9/L$
	（2）形态成熟的淋巴细胞
特征性免疫表型：	（1）$CD19^+$、$CD20^+$、$CD23^+$ 和 $CD5^+$
	（2）限制性轻链即单克隆或λ链表达
	（3）低密度的表面免疫球蛋白（SIg）表达
骨髓检查：	如果外周血淋巴细胞增多相对较低，仅接近于 $5\times10^9/L$，则骨髓中淋巴细胞比例＞30％

当淋巴细胞数量接近正常时可停用瘤可宁，或只要患者对瘤可宁治疗有效则可继续使用，通常可持续 6～12 个月。病情进展则重新选择治疗。

在有反应的患者中，中位生存时间为 4年。

皮质类固醇

单用泼尼松［1mg/(kg·d)］能够减少淋巴细胞对骨髓的浸润，改善血象和临床症状。就诊时有全血细胞减少和进展期患者在治疗初期可接受 1～2 周的皮质类固醇治疗。

联合化疗

使用 COP［环磷酰胺、硫酸长春新碱（长春新碱）和泼尼松龙］或 CHOP［环磷酰胺、adriamucin 、硫酸长春新碱（长春新碱）和泼尼松龙］方案的患者与使用瘤可宁相比并没有明显生存优势。联合化疗对进展期患者具有较高反应率。但对瘤可宁治疗无效时，则反应率较低。嘌呤类似物可作为二线治疗方案。

嘌呤类似物

嘌呤类似物对慢性淋巴细胞白血病治疗有效。但由于该类药

物对正常淋巴细胞特别是 CD4+T细胞的杀伤，因此要注意防治机会感染，特别是卡氏肺囊虫、 listeria 菌、肺结核、Norcardia 和疱疹病毒的感染。

单用氟达拉滨治疗初治患者比瘤可宁有更高治疗反应率（70%对 40%）和完全反应率（27%对 3%），并且无病生存时间延长（33 个月对 17 个月）。对曾接受过治疗的患者也有效（31%～57%的反应率，13%的完全反应率）。目前尚无证据表明能提高总生存率。25mg/m^{2}静脉使用 5 天，4～6 周为一周期，一直用至发生最大的反应或 6 周期。主要并发症包括：

- 骨髓抑制
- 持续的 CD4+T 淋巴细胞减少
- 感染
- 自身免疫性溶血

建议常规使用双戊烷或复方增效磺胺预防卡氏肺囊虫肺炎，可使用无环鸟苷防治带状疱疹。对既往有自身免疫性溶血病史的患者要慎用。

氟达拉滨可作为一线治疗方案，但对于烷化剂耐药的慢性淋巴细胞白血病，氟达拉滨也可以作为二线治疗选择。

放疗

局部治疗要考虑主要脏器的功能。尽管对于巨脾且能适合手术的患者宜行脾脏切除术，但对疼痛性脾肿大，脾区放射治疗是有效的。

脾脏切除

对于巨脾、贫血、脾功能亢进导致血小板减少、泼尼松和细胞毒药物治疗难以控制的自身免疫性溶血性贫血的患者，可考虑脾脏切除。

霍奇金淋巴瘤

流行病学和病因学

霍奇金淋巴瘤是一种较少见的恶性肿瘤。在英联邦每年新发病例约 1 000～1 500例。发病高峰年龄呈双峰现象，20～30 岁呈最大的发病高峰年龄段，另一个较小的发病高峰年龄在 50～

60 岁。病因不明，不同的组织学亚型其病因可能有所不同。有很多报道认为霍奇金淋巴瘤的发生可能与 EB病毒感染有关，但是确切的发病原因仍不清楚。

病 理

特征性诊断依据是在以小淋巴细胞、嗜酸细胞、中性粒细胞、组织细胞及浆细胞组成的背景下可见双核的 Reed-Sternberg（RS）细胞。RS 细胞是 H I 的肿瘤细胞。最近分子生物学研究证实 RS细胞来源于淋巴 B细胞。主要的亚型分为：

- 结节硬化型 （nodular sclerozing，NS）（~50%）
- 混合细胞型（mixed cellularity，MC）（30%~40%）
- 淋巴细胞／组织细胞为主型（LP，HP）（~10%）

淋巴细胞消减型的霍奇金淋巴瘤非常少见，研究发现以前诊断的淋巴细胞消减型霍奇金淋巴瘤实际上大部分是非霍奇金淋巴瘤。淋巴细胞／组织细胞为主型霍奇金淋巴瘤是一种很独特的类型，特征性的“ L&H霍奇金细胞 ”是一种 B细胞。少部分的病例可以发展成为弥漫大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。这种类型的霍奇金淋巴瘤预后较好。非霍奇金淋巴瘤中的某些亚型，尤其是间变性大细胞淋巴瘤，常常需要与霍奇金淋巴瘤相鉴别。病理学家反复阅片是做出正确诊断的必要条件。

临床表现

- 无痛性淋巴结肿大（尤其是颈部淋巴结）
- 多发的淋巴结肿大
- 最后可以转移至肝、肺和骨髓
- “B’，症 状——发热
  ——盗汗
  ——体重减轻＞10%
  ——瘙痒
  ——饮酒后淋巴结疼痛

分 期

典型的霍奇金淋巴瘤播散是按照淋巴引流区由近及远逐站侵袭扩散的。过去霍奇金淋巴瘤的治疗方案是根据 Ann Arbor 分期来选择。目前则主张结合其他的一些预后影响因素，不能仅仅依据解剖学分期来制定治疗方案。

表 27.3　Ann Arbor 分期

分期	特征
Ⅰ	病变局限于一个淋巴结区域
Ⅱ	病变侵及 2 个或以上的淋巴结区域，但都在横膈一侧
Ⅲ	病变侵及 2 个或以上的淋巴结区域，在横膈两侧
Ⅳ	病变弥漫性侵及淋巴结以外的器官，包括肝和骨髓
每一个解剖分期后还应加上	
	A　无 B 症状
	B　有 B 症状
	E　结外病变

预后因素

最近研究确认某些因素对霍奇金淋巴瘤的预后有影响。早期患者（Ⅰ期和ⅡA期）影响预后的因素包括组织学亚型、年龄、性别、有无 B症状、受侵淋巴结区域的数目以及有无纵隔大包块。经过对 5 000 名晚期患者（ⅡB~ⅣB）的分析，其预后不良因素有：

- **白蛋白**<4g/l
- **血红蛋白**<10.5g/L
- **男性**
- **年龄**>45 **岁**
- Ⅳ**期**
- **白细胞增多**>15×10⁹/L
- **淋巴细胞减少**<0.6×10⁹/l

表 27.4　EORTC 早期霍奇金淋巴瘤的预后因素

分组	预后因素
好	Ⅰ期，年龄<40 岁或 A+ESR<50mm/h 或 MT 比值 * <0.35
中	其他患者
差	年龄≥40，或 A+ESR≥50mm/h，或 B+ESR≥30mm/h，或Ⅱ期 4/5，或 MT 比值≥0.35

* MT 比值=胸部 X线片中纵隔肿物与胸腔横径的比值

在不存在以上任何不良因素的情况下，患者的5年无事件生存率为84%。每增加一项不良因素，患者的预期5年无事件生存率大约下降8%。

治疗

霍奇金淋巴瘤多发于年轻人。治疗后潜在的晚期毒副反应及并发症是非常重要的问题。特别是应高度重视放疗所带来的晚期毒副反应，尤其是纵隔放疗后有可能导致第二肿瘤（包括肺癌和乳腺癌）、肺纤维化和冠状动脉疾病等。以烷化剂为基础的化疗有可能发生继发白血病和非霍奇金淋巴瘤、不育和早期卵巢衰竭等晚期毒副反应。必须慎重地选择治疗方案。

早期霍奇金淋巴瘤

大部分早期霍奇金淋巴瘤患者主要表现为横膈以上的病变。但考虑到常规的临床分期检查有可能没有发现某些横膈以下的隐秘病变，所以治疗方案应结合预后因素来选择决定。

早期霍奇金淋巴瘤标准治疗包括经典的淋巴结斗篷野放疗（枕部、颈部、锁骨上、腋下、纵隔及肺门淋巴结)。在美国，放疗范围常常扩大到上腹部，包括腹腔淋巴结、脾和脾门淋巴结（即次全淋巴结照射——STNI)。通过这样的治疗，70%～80%的患者能获得长期无病生存（disease free survival，DFS）。但可能有30%的患者会复发，其中80%～90%的患者予以挽救化疗有效。

鉴于扩大野放疗的晚期毒副反应，许多中心正在进行以化疗为主、联合受侵野放疗的随机临床实验。VBM（长春花碱、博来霉素和甲氨蝶呤）和ABVD（阿霉素、博来霉素、长春花碱和氮烯米胺）方案联合受侵野放疗作为一线治疗，其长期无病生存与STNI相似，且复发少，晚期毒副反应轻。

对预后因素好的患者（如女性、组织学类型为LP或NS、ESR低及临床表现仅为颈部淋巴结侵犯），出现横膈以下复发的几率非常小，一些中心仅予以单独受侵野放疗。

进展期霍奇金淋巴瘤

MOPP（氮芥、长春花碱、甲基苄肼和泼尼松）及类似方案仍是目前进展期HI标准化疗方案。但随着CALGB[1]完成的一个重要临床实验，以阿霉素为基础的化疗方案，如ABVD方案，现已被广泛接受成为标准治疗方案。这个实验比较MOPP、

MOPP与ABVD交替和ABVD3个方案。它们5年无事件生存分别为50%、65%和61%。提示ABVD方案和MOPP与ABVD交替方案疗效相似，均优于单独应用MOPP。

近来一些长疗程化疗方案如Stanford V(氮芥、阿霉素、长春花碱、泼尼松、长春新碱、博来霉素和依托泊苷)和BEACOPP(博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼和泼尼松龙）也在试用，其目的是增加剂量密度减少化疗的总剂量，减少晚期毒性。有巨大包块患者需在化疗的基础上联合局部放疗。进展期霍奇金淋巴瘤患者接受Stanford V化疗后3年总生存率和无事件生存分别为96%和87%。BEACOPP也报告了相似结果。这些方案与标准治疗方案如ABVD方案之间的比较正在进行随机研究。

挽救治疗

如果早期霍奇金淋巴瘤患者放疗后出现复发，再接受化疗仍可获得较高的缓解率。80%～90%的患者可以获得长期无病生存。接受一线化疗后出现复发的患者，再接受常规剂量的二线方案化疗，也可以获得较高的缓解率，尤其是那些第一次缓解时间超过12个月的患者。但常规剂量的解救治疗只能使20%～25%的患者获得长期无病生存。

与常规剂量的解救治疗比较，大剂量化疗和自体干细胞移植有可能获得更长期的无病生存，现已作为霍奇金淋巴瘤标准解救治疗方案，约有40%～50%的患者可以获得长期无病生存。原发难治的霍奇金淋巴瘤较少见，大剂量化疗和自体干细胞移植在这类患者中的作用还不清楚。

未来的方向

如果存在不良预后因素，应考虑：

- 一线应用大剂量化疗和自体干细胞移植
- 针对R-S细胞的标志CD30的单克隆抗体；Ⅱ期临床实验已观察到一些反应

非霍奇金淋巴瘤

定义和病因学

非霍奇金淋巴瘤来源于人免疫系统细胞（淋巴细胞及其前体

细胞）的一组恶性肿瘤。非霍奇金淋巴瘤既包括不可治愈却能生存数年的低度恶性淋巴瘤，也包括如果不治疗将很快死亡、但如果应用现代治疗手段治疗又可能使相当一部分患者获得治愈的高侵袭性淋巴瘤。

非霍奇金淋巴瘤的发病率在逐年提高。从 20 世纪 70 年代，美国非霍奇金淋巴瘤发病率以每年 3%～4% 的年增长率上升。现在的发病率已接近 15/100 000。大部分非霍奇金淋巴瘤的发病机理尚不清楚，可能与以下因素有关：

- 寿命延长
- 免疫抑制如先天性免疫缺陷、HIV 相关性非霍奇金淋巴瘤以及与免疫抑制药物相关的淋巴增殖性疾病
- EB病毒感染与 Burkitt淋巴瘤、HIV 和移植相关的淋巴瘤以及 HTLV-1感染与成人 T细胞白血病／淋巴瘤
- Hp 感染与胃肠道淋巴瘤
- 随着年龄的增长，免疫细胞基因突变的几率也在增加

非霍奇金淋巴瘤分类

随着淋巴细胞免疫学标志、免疫球蛋白以及 T细胞受体基因重排的分子学检测手段的进步，非霍奇金淋巴瘤分类不再仅仅根据形态学，而是结合细胞生物学特性进行分类。大部分非霍奇金淋巴瘤为 B细胞来源。

目前常用的病理分类为 REAL(Revised European and American Lymphoma，REAL)分类(表 27.5)。该分类必须区分淋巴瘤细胞是来源于 B细胞还是 T细胞，是来自哪个分化阶段。而且要求不同的病理学家重复诊断都同意该淋巴瘤为一种独立的疾病。

在日常的实际工作中，非霍奇金淋巴瘤的临床特征（分级）是最有用的一个参数。治疗策略仍然可根据 REAL 分类为惰性（低度）还是侵袭性（高度）来决定的。低度与高度恶性非霍奇金淋巴瘤的区别见表 27.6。

表 27.5　REAI 分类概要及举例

B 细胞淋巴瘤	
Ⅰ	前体 B 细胞肿瘤
	前体 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
Ⅱ	外周 B 细胞淋巴瘤
	滤泡中心细胞淋巴瘤
	弥漫大 B 细胞淋巴瘤

续表

T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤	
Ⅰ	前体 T 细胞肿瘤
	前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病
Ⅱ	外周 T 细胞和 NK 细胞肿瘤
	蕈样霉菌病/Sézary 综合征
	外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型

表 27　低度与高度恶性非霍奇金淋巴瘤的区别

低度恶性非霍奇金淋巴瘤	高度恶性非霍奇金淋巴瘤
临床过程惰性且生存期相对较长	临床过程为侵袭性，如果不治疗将很快死亡
目前的治疗无法治愈	部分患者可治愈
非侵袭性生长	侵袭性生长
很少发生中枢神经系统浸润	中枢神经系统和结外浸润常见

非霍奇金淋巴瘤临床特征和分期

大部分成年患者（60%～70%）表现为淋巴结起病，而多数儿童患者表现为结外起病。一个或多个淋巴结区域的淋巴结无痛性进行性肿大。在低度恶性淋巴瘤可能保持相对不变或生长缓慢，而在高度恶性淋巴瘤中则生长迅速。肝脾肿大很常见，结外器官浸润多种多样，包括肠道、睾丸、甲状腺、骨、肌肉、肺、中枢神经系统、鼻窦副鼻窦和皮肤。全身症状包括盗汗、体重减轻和不明原因的发热。

与非霍奇金淋巴瘤相关的急症包括纵隔压迫、肾脏压迫、脊髓压迫、高钙血症和电解质紊乱。晚期患者特别是高度恶性非霍奇金淋巴瘤患者常出胸水和腹水（有时为乳糜状）。淋巴瘤骨髓侵犯患者可能发展为骨髓衰竭。低度恶性非霍奇金淋巴瘤还可引起免疫性溶血性贫血或血小板减少症。

诊断需要做淋巴结活检，如果没有肿大淋巴结则需要做结外浸润部位的活检。完整的诊断需要结合形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学等方法。

临床分期比病理分期更重要。包括：

- 胸部 X 线片
- 胸部、腹部及盆腔 CT 检查了解淋巴结及结外侵犯的情况
- 外周血检查了解有无白血病化
- 骨髓穿刺和活检进行骨髓形态学、免疫表型及细胞遗传学检查
- 肾功能、肝功能、钙及尿酸检查
- 肿瘤负荷标志物检查：血清 LDH和 α2-微球蛋白
- 其他检查，取决于具体情况，如头部 CT、脊髓 MRI、腰穿和骨扫描

临床分期方法是基于霍奇金淋巴瘤的 Ann Arbour 分期并进行了修改。

低度恶性非霍奇金淋巴瘤

低度恶性淋巴瘤约占非霍奇金淋巴瘤 20%～45%。通常诊断时常常表现为播散性，如广泛的淋巴结肿大和肝脾大，且经常有外周血和骨髓侵犯。

滤泡型非霍奇金淋巴瘤

这是典型的低度恶性非霍奇金淋巴瘤。老年人多见，但也可发生于年轻人。极少数患者诊断时为Ⅰ期，这部分患者经过放疗有可能治愈。多数患者诊断时为Ⅲ或Ⅳ期，目前的治疗方法尚无法治愈。

滤泡型淋巴瘤可以转化为高度恶性非霍奇金淋巴瘤。还可能出现染色体易位 t（14；18)(q32；q21)。这种易位导致原癌基因 *Bcl-2* 从 18 号染色体移位至 14 号染色体的免疫球蛋白重链基因调节处。*Bcl-2* 的过度表达使得淋巴瘤细胞不再凋亡（程序细胞死亡），从而使滤泡中心淋巴细胞表现为无限增殖的恶性细胞。

- 惰性过程
- 中位生存期 10 年左右
- 若无明显症状无需积极治疗
- 局部大包块可以放疗
- 单药化疗——瘤可宁
- 联合化疗——CHOP
- 开始可以缓解；复发不可避免
- 新的治疗——嘌呤类似物：氟达拉滨和 2-CDA

——自体移植

——IFN-α

——CD20 单克隆抗体（利妥希玛）

——抑制 Bcl-2 蛋白的治疗

高度恶性非霍奇金淋巴瘤

高度恶性非霍奇金淋巴瘤如淋巴母细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤和成人 T 淋巴细胞淋巴瘤／白血病非常容易侵犯中枢神经系统。其他类型非霍奇金淋巴瘤发生中枢神经系统侵犯的几率较少，如果侵犯骨髓、睾丸或鼻窦，发生中枢神经系统的侵犯几率就会增加。因此这些患者有必要行中枢神经系统检查和预防。

Burkitt 淋巴瘤

- 地域性
  - ——多发生于近赤道处的非洲
  - ——90%与 EB 病毒感染有关
  - —年轻人／儿童,常表现为头/颈部肿瘤
- 非地域性
  - ——仅 20%与 EB 病毒感染有关
  - ——腹部病变较常见
  - ——与 HIV 感染有关
- 治疗
  - ——强烈化疗方案，包括甲氨蝶呤、环磷酰胺和异环磷酰胺，同时行鞘内注射

淋巴母细胞淋巴瘤

发病时可表现为白血病或不伴白血病，儿童比成人常见。多为 T 细胞表型。典型临床表现为纵隔巨大肿块和多浆膜腔积液。治疗包括对纵隔压迫的紧急处理以及防止肿瘤溶解综合征。强烈联合化疗方案与急性淋巴细胞白血病治疗方案相似。对中枢神经系统的预防和治疗方案可改善儿童患者的预后，但对成人患者的预后仍欠佳

不良预后因素包括骨髓和／或中枢神经系统侵犯，LDH>300IU/L，年龄>30 岁，以及达到 CR 时间延长。异基因或自体干细胞移植可能能延长这部分患者的生存

弥漫大 B 细胞淋巴瘤

这是最常见的一种高度恶性非霍奇金淋巴瘤，多为淋巴结起病，也可以为结外起病。放疗可治愈 90%的非巨大包块型 Ⅰ A 期患者。其他期患者，CHOP 方案联合巨大包块区域的局部放疗仍是金标准治疗方案，约有 40%～50%的患者能得到治愈。挽救治疗有效的复发患者，自体干细胞移植对其生存期有益处。

骨髓瘤

骨髓瘤（多发性骨髓瘤和骨髓瘤病）是由于骨髓中单克隆性浆细胞失控增殖，它们的不断堆积导致骨髓衰竭，并间接影响骨吸收，导致骨质疏松和骨折。骨髓瘤细胞的来源还不十分清楚，并可能来自记忆性 B淋巴细胞，病因不明确，可能与 IL-6局部分泌刺激浆细胞增殖有关，细胞因子有自分泌和旁分泌两种来源得到证实。

骨髓瘤在英国发病率为 4/100 000，而 80 岁以上的老年人中发病率为 30/100 000 ，在美洲黑人中骨髓瘤发病率比较高，而在中国及日本的发病率较低，发病中位年龄是 70 岁，很少低于 40岁。

骨髓瘤中的单克隆性浆细胞通常合成并分泌一种单克隆蛋白（称 M蛋白或副蛋白）。通常是完整的免疫球蛋白，但也有可能是免疫球蛋白伴游离轻链，或仅为游离的轻链。分泌 IgG 型占 60%，IgA 占 20%，单独游离轻链占 20%，轻链可以通过肾小球的滤过，它在尿中表现为本周蛋白（Bence-Jones proteins)。单克隆 IgD、IgE、IgM或双克隆性蛋白很少合成。不分泌型和不合成的变异型也很少见。

病 理

单克隆免疫球蛋白相关疾病：

- 未定性单克隆免疫球蛋白病（monoclonal gammopathy of uncertain significance，MGUS)
- 孤立性浆细胞瘤
- 淋巴瘤
- 原发性巨球蛋白血症
- 慢性淋巴细胞白血病

• 淀粉样变性病

临床特征

可以用骨髓中浆细胞恶性增殖导致骨破坏和副蛋白合成来解释其临床表现。

骨髓浸润

恶性浆细胞在椎骨和扁平骨的红骨髓中恶性增殖，导致贫血和血小板减少，是诊断时的常见表现。

骨吸收

细胞因子作用引起的破骨细胞活性增高，而成骨细胞的骨形成受抑制，最终导致了异常的骨构成。 IL-6 是激活破骨细胞活性的主要刺激因子。骨痛，尤其是严重的背部疼痛是最常见的主诉，骨折常有发生。骨破坏增加通常伴有高钙血症，它有一些伴随症状，如烦渴、多尿、恶心、便秘、头晕甚至昏迷。典型的 X 线片表现是骨质疏松和溶骨性破坏。

副蛋白分泌

血浆 M 蛋白的堆积可能会引发高粘滞血症，可能出现嗜睡和神智不清，甚至发展为大发作和昏迷。高粘滞血症常有典型的视网膜病变表现，视网膜静脉扩张和异常血管收缩、出血和视乳头水肿。 IgA 和 IgG 型最容易诱发高粘滞血症。本周蛋白沉积于肾小管可能导致肾功能衰竭。引起肾衰的因素还有：

- 高钙血症
- 淀粉样病变
- 感染

副蛋白血症常伴有免疫功能障碍，导致感染的机会增加。不分泌型骨髓瘤仅表现为免疫功能障碍，明确诊断更为困难。

其他特点

大量浆细胞集聚形成肿块可被触及，也可能引起压迫症状。脊髓受压是最常见的表现，这是需要紧急处理，如局部放疗和／或减压手术的医学急症之一淀粉样变性病常表现为：巨舌、 肾衰、周围神经病变和心功能衰竭。高排出性心功能衰竭是它的特点，这与心肌的淀粉样沉积无关。

骨破坏很少表现为硬化，这种变异型常伴随进行性加重的周围神经病变。这种硬化症结合周围神经病变构成“POEMS’，综合征，这种浆细胞的恶液质病变伴随有：

- 多发性神经病变
- 器官肥大（主要是肝肿大）
- 内分泌异常（糖尿病、闭经和男子乳房发育）
- M 蛋白
- 皮肤病变（主要是色素沉着）

诊断

经典的诊断标准是骨髓中单克隆浆细胞的数量、X 线片示溶骨性破坏和副蛋白血症或本周蛋白尿，骨髓中浆细胞比例可能占 5%～10%，多数超过 30%，通常伴有浆细胞异常形态。

最多见的浆细胞遗传学异常是 13 号和 14 号染色体和非整倍体，但这并不是诊断的必要条件，骨髓瘤细胞多数表达 CD19、CD38、CD56 和 syndecan-1。其他的特征还有：

- 血沉增快
- 正细胞性贫血
- 全血细胞减少
- 肾功能减退（20% 的病例可见）

在诊断多发性骨髓瘤时常有 30% 的患者出现高钙血症，通常，血清碱性磷酸酶正常，同位素骨扫描阴性（因为成骨活性受到抑制），血清蛋白可能减低。

主要的鉴别诊断是“未定性的单克隆免疫球蛋白病”，它虽有血清副蛋白表达但无骨髓瘤特点，其发病率较多发性骨髓瘤高 20 倍，而且只有 3%的患者年龄超过 80 岁。血清 M 蛋白浓度较低，通常 IgG 少于 30g/L，（IgA 少于 20g/L），一般没有免疫功能障碍。血细胞计数和 X 线片表现正常。骨髓中浆细胞增多，但少于 5%。

在“冒烟型”骨髓瘤中，骨髓浆细胞大于 10%，血清副蛋白浓度大于 30g/L，但没有骨损害症状和 X 线片检查异常及贫血和肾衰等症状。它多处于初始稳定期并有相对较长的生存期。

浆细胞白血病表现为外周血的浆细胞比例超过 20%。它可能是骨髓瘤晚期的表现，且治疗效果不佳。

孤立性浆细胞瘤表现为单独的骨病灶，骨髓正常，同时血清中无副蛋白或浓度较低。这种肿瘤对放疗敏感，但最终绝大多数

会进展为骨髓瘤。

髓外浆细胞瘤是一种很罕见的软组织浆细胞肿瘤，常见于头颈部，特别是鼻咽、鼻窦和扁桃体等部位。同样无骨髓浸润和副蛋白血症。对放疗敏感。40%的病例会进展为多发性骨髓瘤。

治 疗

如果不治疗通常在几个月内死亡，主要死于感染和肾功能衰竭，并伴有难以忍受的骨痛。主要治疗包括：

- 合理止痛，经常使用阿片类药物，对于持续性局部骨痛可结合放疗
- 水化并使用双磷酸盐治疗高钙血症，肾功能不良患者有时需透析治疗，高粘滞血症可进行血浆置换纠正

化疗

- 很少能治愈
- 目的在于减轻症状并减少副蛋白
- 化疗 3 个月即可
- 持续化疗没有意义
- 平台期持续 3个月至 3年
- 口服美法仑最佳——每 4周口服 4天
  ——50%的病人 M蛋白可减少 50%
- 中位生存期 3个月

更强的化疗方案——VAD（静脉输入长春新碱和阿糖胞苷，口服地塞米松）——可能会取得较好的治疗效果，但很难维持。联合化疗（例如阿霉素、BCNU、环磷酰胺和美法仑）在一些病例中能够提高治疗反应，但化疗的毒副作用大。

完全缓解较少见。大剂量（清髓性）美法仑联合自体干细胞移植可使约 20%的病人获得完全缓解并长期生存。对于年轻病人可考虑这种方法。有报导异基因造学干细胞移植后达到长期生存，但治疗相关死亡率高（大于 40%）.

辅助治疗

口服钙剂有可能减少骨折发生，每月一次给予 Pamidromate——一种新的双磷酸盐静脉输注，可能减少骨折、疼痛和高钙血症的发生，改善生活质量。IFN-α 用于维持治疗，可延长平台期，但生存期是否延长尚不明确。促红细胞生成素可以减少部

分病人输血的需求

参考文献

1. Canellos, G.P., *et al.* (1992) Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *NEJM* 327: 1478–84.

推荐阅读

Bartlett, N.L., Rosenberg, S.A., Hoppe, R.T., *et al.* (1995) Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J Clin Oncol* 13, 1080–8.

Canellos, G.P., Anderson, J.R., Propert, K.J. *et al.*(1992) Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *New Engl J Med* 327, 1478–84.

Hasenclever, D. and Diehl, V. (for the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease) (1998) A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 339, 1506–14.

（涂梅峰　谢　彦　梁　旭译　朱　军校）

第 28 章　骨和软组织恶性疾病

骨肉瘤　388
尤文肉瘤　391
其他原发骨肿瘤　394
软组织肉瘤　395

骨肉瘤

背景

恶性骨肿瘤较少见，只占所有新发恶性肿瘤的 0.2%。骨肉瘤是最常见的原发骨肿瘤，主要在青春期发病，峰值发病率同生长活跃期一致。超过 40 岁发病的病例通常同以下因素相关：

- Paget 病
- 骨照射
- 多发性遗传性外生性疣
- 多骨性纤维性发育不良

大多数肿瘤的发生部位在骨干骺端，最常见的是胫骨近膝关节。其他长骨也可受累，但是中轴骨骼发生相对较少。肿瘤部位的疼痛经常伴有皮肤红斑和触痛，这是常见的表现方式。可能发生经过肿瘤部位的骨折，但较为少见。50%的病例血清碱性磷酸酶水平上升

病理

骨肉瘤由恶性梭型细胞和成骨细胞构成，后者主要产生骨胶原和非成熟骨质。骨肉瘤“典型的”亚型是中心髓质肿瘤，但是

另外一些较少见的类型——骨膜骨肉瘤、骨旁骨肉瘤和低级别骨内骨肉瘤，有着相对较好的预后。

影像学评价

对于受累区域X线片检查结果通常能提供充分的信息做出骨肉瘤的诊断。骨肉瘤的典型特征包括；

- 病灶周围边界不清或没有边界
- 骨质破坏
- 基质钙化新骨生成
- 骨膜反应通常表现为非连续性、窄小的和多发的迭片结构

注意：对于影像学诊断的组织学确认一定要延迟，直到患者被外科医生评价为骨恶性肿瘤准备接受治疗。

分期

骨肿瘤几乎都通过血流播散淋巴结转移少见（低于5%患者），如果出现代表不良预后。转移可以发生在同一骨内（跳跃病灶）或至其他脏器，通常转移至肺。

目前存在几种分期系统，最常用的是由Enneking提出的分期标准。这一分期系统将患者分为Ⅰa～Ⅲ期。分期的依据是综合了肿瘤组织学级别、存不存在远处转移以及局部播散的范围。

骨肉瘤患者的治疗

直到70年代，手术切除（通常截肢）都单独应用于骨肉瘤的治疗。总生存率只有15%～20%，这主要由于肺转移导致病情的进展。这以后辅助化疗（手术后）和新辅助化疗（手术前和手术后）的实施将生存率提高到了55%～80%。在过去20年间，手术治疗也取得了进展，在大部分病人的治疗中保留肢体的手术已取代了过去的截肢术。

术前评价

如果X线片结果支持骨肉瘤的诊断，应该在活组织切片检查前首先进行术前的分期。采用的检查手段包括：

- 骨扫描——确定多个受累部位，同时提示骨膜内病变范围
- 骨CT扫描——确定骨膜内和骨膜外病变范围。整段骨及临近关节都应该包括在扫描范围内，并且还应该应用对比

扫描确定脉管结构

- 骨 MRI——提供清晰的对比辨别影像，特别是骨髓成像。这项检查最有用的地方是检查跳跃转移病灶
- 血管造影——当患者需要接受保留肢体的手术时，这项检查用以在术前确定患者个体脉管模型
- 活组织检查——对怀疑是骨肉瘤的病灶活检应该由具有丰富相关经验的骨科专家操作。最理想的是由切除手术主刀医生亲自来做活检建议采用环钻活检或核心活检。穿刺针所经过的组织层面和间隔都有潜在的肿瘤种植的可能。因此应该认真选择活检部位，以使其在手术中可以被完整的切除非正确部位的活组织检查可能使患者必须接受截肢术而不是保留肢体的切除术。在活检时应该进行冰冻切片检查以保证确实取到了肿瘤组织。活检阴性结果是很常见的
- 胸部 CT—— 探查肺转移

手术

骨肉瘤呈放射状生长并且会生成一个假性的囊。肿瘤总是突破囊壁播散，因此专门的手术需要保证一个适当的切缘以保证完整切除局部的肿瘤。过去截肢术的实施大多数是必要的，目前将近 80%的骨肉瘤可以通过保留肢体的手术治疗。目前很多种类内置假肢被广泛应用这其中也包括应用于生长期儿童的可延展性假肢

化疗

通过手术及化疗，骨肉瘤患者预后已经得到了明显的改善。最有效的药物是阿霉素、顺铂、异环磷酰胺和大剂量的甲氨蝶呤化疗可以在手术前和手术后进行（新辅助治疗）。这可能从以下几个方面受益：

- 治疗可以在手术前开始不会被延误（这段时间用以定制内置的假肢）
- 肿瘤的体积缩小，因此可能会降低手术中分离肿瘤的风险
- 肿瘤体积的缩小使得手术操作更简单
- 通过对手术切除标本的检查可以评价肿瘤对化疗的病理反应情况

另一方面，这种治疗延误了化疗无效患者的手术时间。如果

改用术后化疗是有一定条件的，比如只有微小的病灶残留，这样局部的手术切除不会被延误。

很明显，很难评估对化疗的病理反应，对一线化疗药物不敏感的患者很难选择适当的化疗方案。目前哪种化疗方案最有效仍未定论，罹患这种少见肿瘤的患者目前均应参加临床试验。

放射治疗

骨肉瘤相对地对放疗抵抗。放射治疗很少作为这种疾病的主要治疗手段。它有限制性的用于姑息性治疗拒绝手术、中轴骨病灶无法手术切除以及骨转移的患者。

转移骨肉瘤

疾病复发的大部分病例都是出现肺转移。最高至 30%的病例可以通过手术切除转移灶。在某些情况下可以考虑实施转移灶切除术。局部复发的治疗可以通过手术切除或是姑息放疗。化学治疗在复发病例治疗中的角色仍未肯定，不过，肺转移的患者确实从综合治疗中获益，经过化疗和手术对于原发病灶和残留病灶的治疗，一小部分病例获得长期生存。

尤文肉瘤

引 言

尤文肉瘤最早在 1926 年由纽约的病理学家 James Ewing 首先进行了描述，它是发生在年青人最常见的两种骨肿瘤之一，峰高发病年龄是 15～18 岁。大部分人群每年的发病率是 0.6/1 000 000,而在非高加索人群中非常罕见。

病因目前仍不了解，同一些癌症“综合征”不存在联系。身体任何部位的骨都可以受累，55%发生在中轴骨，45%发生在四肢骨。在长骨内，肿瘤有中心发病的趋势，较多发生于骨干而不是骨末端。

临床通常表现为疼痛性肿胀伴有红热。发生于中轴骨的病例会出现更严重的疼痛和腹部脏器和尿路受压的体征，而发生于锥体的病例可能会出现神经受压的体征。约 10%的病例表现为骨肿胀温度升高，同时伴有稽留热，在这种情况下骨髓炎已是需要

鉴别的疾病。

诊断

- X 线——骨破坏和溶骨病灶
  ——骨膜升高
  ——洋葱皮样表现
- CT 扫描
- MRI
- 针吸活组织检查通常是不够的
- 开放活检——将新鲜标本送至实验室
- 组织学检查——蓝色小圆形肿瘤细胞
  ——细胞内糖原（PAS 对氨基水杨酸、神经标记物阳性-S-100、波形蛋白和 NSE 神经元烯醇化酶）
- 电镜——糖原颗粒
- 细胞遗传学——t（11：22）易位
  ——*EWS/FL11* 基因重组
- 亚型——典型尤文肉瘤
  ——非典型尤文肉瘤
  ——原发神经外胚层肿瘤（primitive neuroectodermal tumour of born，PNET）

实际上，3种亚型的治疗和预后是相同的。其他术前需要接受的检查还包括：

- 全血计数
- 碱性磷酸酶
- 乳酸脱氢酶
- 血浆肌酐

在治疗前，应首先检查肾功能（如，Cr^{51} EDTA）和心功能（如超声心动图）。转移是影响预后最主要的因素，因此为明确是否存在转移灶还需要进行系列多项检查，同位素骨扫描、肺 CT 扫描和对于原发肿瘤未累及的骨髓进行针吸或骨钻活检。

所有病人的基础治疗方案是类似的．但是从化疗→原发肿瘤的治疗→化疗→随访这一系列的治疗方案应该做到个体化，主要依据患者原发肿瘤部位的不同和是否存在转移。

化疗

6种化疗药物被证明对这种疾病有效：

- 长春新碱
- 阿霉素
- 放射菌素 D
- 拓扑异构酶 II 抑制剂
- 环磷酰胺
- 异环磷酰胺

但是也存在一些争论，是否大剂量环磷酰胺的应用效果比异环磷酰胺的效果要差，后者是目前经常使用的化疗药物。

原发肿瘤的治疗

外科手术和／或放射治疗可以治疗原发肿瘤。手术治疗应该是首选，并且如果肿瘤不存在过多分隔有被切除的可能，应该选择手术治疗。外科手术的发展使得体内大多数受累的骨骼可以手术切除。完整切除肿瘤是最理想的，如果切除不完整应该附加放射治疗。放疗应该覆盖整个骨，但对于长骨末端发病的病例最远端的骨骺应该排除照射野以外。

存在转移的患者

肺转移应该采用常规化疗治疗以及对任何残留病变进行全肺照射。尽管如此，存在骨转移的患者预后很差，在常规治疗后进行特大剂量化疗可能值得考虑。美法仑、白消安、全身照射单独或联合应用可以作为选择性的治疗方案。

预后

影响预后的主要因素包括是否存在转移以及原发肿瘤的位置和容积。对于经常发生于长骨的小肿瘤病例（<100cc），80％以上可以治愈。经过常规治疗，存在骨转移的病例大部分死亡。尤文肉瘤在诊断后的 10 年或更长的时间里仍可能复发。

晚期反应

由于化疗可以发生心脏和肾脏毒性晚期反应，并不存在疾病特异性第二原发肿瘤经常是骨肉瘤，可以发生在受照射的区域内，另外内假肢的植入也确实带来了一些晚期反应。

其他原发骨肿瘤

骨原发恶性梭形细胞肉瘤

大多数为恶性纤维组织细胞瘤，其他病理类型还包括：

- 脂肪肉瘤
- 血管肉瘤
- 平滑肌肉瘤
- 颅内血管外皮瘤

所有这些肿瘤都很罕见，它们占所有骨肿瘤的不到 1%。任何骨骼都可发病（经常发生于长骨干骺端），并且有集中在中年发病的趋势。可继发于各种骨损伤，如电离辐射、骨梗塞或骨纤维异常增殖。

治疗主要是外科手术切除所有病变，同骨肉瘤治疗一样，包括保留肢体的手术切除和置入个体化内假肢。化疗的治疗目前仍在进一步开发，同历史对照相比，化疗确实使患者受益。

成骨细胞瘤

占原发骨肿瘤的 5%，一般为良性。年青人发病，经常发生于接近膝关节的骨骺。成骨细胞瘤的治疗包括肿瘤刮除、骨填充或是骨切除和置入内假肢。局部复发率为 30%～50%，但是放射治疗会带来恶性变的后果，只适合已准备实行截肢术的患者。成骨细胞瘤很少转移至肺，应尽可能采用外科手术治疗。目前也有很多有关化疗的信息报道。

软骨肉瘤

软骨肉瘤生长缓慢，多在中老年发病，是第二种最常见的骨肿瘤（接近 20%）。经常发生于肩关节和骨盆。尽管有将近 10% 的低级别肿瘤可能转化为高级别，但是分级仍是衡量肿瘤生物学行为的重要指标。治疗包括手术切除和放射治疗，后者针对切除不完整的病灶和进展期肿瘤的姑息治疗。

间充质软骨肉瘤是一种青春期发病的高级别肿瘤，经常累及的部位包括下颚骨、肋骨或脊椎骨。包括手术、化疗和放疗在内的综合治疗可以达到 50%的治愈率。

软骨瘤

是一种缓慢生长的肿瘤，来自于骶骨／尾骨（50%）、颅底／斜坡（35%）或上颈部椎骨的脊索残余细胞，多在中年发病。临床表现为持续性疼痛，X线片多为正常，只能通过CT和MRI发现。很少见转移（肺或骨），生存率决定于疾病局部控制的成功与否。

外科手术可作为一种治疗选择，但是由于肿瘤部位的原因有时手术无法施行。放射治疗（55～60Gy）通常用于不完整切除后的治疗和姑息治疗。质子线照射也显示存在一定的治疗前景。5年生存率可以达到30%～50%，但是仍可能存在远期转移。

孤立性浆细胞瘤

孤立性溶解病灶在浆细胞中广泛存在。诊断需要除外骨髓瘤（无其他骨骼病灶，无高钙血症，不存在其他免疫球蛋白抑制，骨髓浆细胞含量<5%）。高粘血症较常见。

治疗是病灶的手术切除，或是更为普遍使用的放射治疗（45～50Gy）。预后较好，中位生存期超过5年，但半数可能转化为骨髓瘤。

原发骨淋巴瘤

需要鉴别的恶性、小圆形、深色细胞骨肿瘤之一（尤文神经母细胞瘤）。通过CT扫描和骨扫描进行分期，并且需要进行骨髓检查除外全身性淋巴瘤局限性高级别非霍奇金淋巴瘤的治疗应该首选化疗（如CHOP方案），联合以放射治疗或手术切除和内假肢植入术（后者主要用以有骨折高风险的负重长骨）。多灶性疾病通常是低级别非霍奇金淋巴瘤。治疗为苯丁酸氮芥及放射治疗。

软组织肉瘤

肉瘤的诊断和治疗

- 任何肿大的肿块深达筋膜应该视为潜在的肉瘤
- 肿块的组织学诊断应该采用穿刺活检（如Trucut切割针活检），而不应采用切开活检。不明智的切除会带来很多

的外科问题

- 不应该采用切开活检的方式——这种操作没有治疗效果，并且会造成肿瘤组织的播散手术方案的选择应建立在恰当的 CT 和 MRI 检查结果上
- 肉瘤的综合治疗最好在具备各种治疗经验的中心进行，综合治疗主要包括——外科手术、病理、放射治疗和化学治疗

横纹肌肉瘤

儿童和青春期最常见的软组织肿瘤半数以上的病例在 10 岁以下儿童发病，40 岁以上发病的很少男性和女性的病率接近 1.3∶1。来源于原始间叶细胞的肿物有发展成为横纹肌肉瘤的可能。常见的起源部位包括：

- 头颈部
- 泌尿生殖道
- 腹膜后
- 肢体末端

疾病可能发生局部播散（如可从眼眶播散至脑膜和中枢神经系统），也可播散至淋巴结、肺、骨、骨髓和脑。这种侵袭性肿瘤需要多学科的综合治疗。疾病进展的情况依赖于肿瘤的部位和组织学类型。

多形性平滑肌肉瘤是相当少见的成人软组织肿瘤。同其他成人软组织肿瘤具有类似的生物学行为，如果肿瘤局限，存在治愈可能。它不像其他儿童时期发病的肿瘤对化疗敏感，一旦转移预后较差。

诊断

表现为肿胀或其他局部症状，如眼球位移、阴道出血和排尿困难等等。在组织学诊断的同时应该利用新鲜组织进行染色体研究。

胚胎型横纹肌肉瘤

占所有病例的 60%。主要在低于 15 岁的儿童发病，常累及的器官包括：

- 头颈部，包括眼眶
- 泌尿生殖道
- 腹膜后

“胚胎型”指的是细胞谱，存在从原始圆形细胞到成横纹肌细胞各种细胞，类似于肌肉组织胚胎形成过程。葡萄状横纹肌肉瘤是以水螅的生长方式命名的一种亚型，像是“成串的葡萄”，经常发生在空腔脏器，例如阴道、膀胱和鼻咽窦。

腺泡状横纹肌肉瘤

特点为低分化的圆形或卵圆形细胞形成的不规则腔隙和纤维性间隔，表现类似于“腺泡”。有时这种表现并不存在，但是细胞外形的一致性同胚胎型存在很大差异。

如果能获得新鲜组织，那么可以通过检测 t(2;13)(q37;q14)或另外的 t(1;13)(p36;q14) 的染色体易位确定诊断。结果显示为 PAX3 或 PAX7 基因分别同 FKHR 基因融合形成嵌合蛋白。这种易位可以通过 FISH 或逆转录 PCR 技术检测，这些方法只需要很少量的组织就能完成。易位可以在大约半数的病例中检测到，在这部分病例中确实存在区别于胚胎型横纹肌肉瘤的腺泡成分。

分期

分期应该包括 MRI 和 CT 对于原发部位的判断、胸部 CT 扫描、同位素骨扫描、骨碎的针吸和骨钻活检。分期常采用 SIOP-UICC TNM标准（T：肿瘤，N：淋巴结，M：转移），这种分期系统有助于选择最适合的治疗方案。

预后因素

横纹肌肉瘤的预后依赖于肿瘤的部位、大小、受累范围（如分期、组织学类型和性别，女孩则发病预后较差）以及对于化疗的敏感性。

治疗

治疗通常采用联合化疗及局部治疗，例如完整手术切除，如果切除不完整还要加做放疗，或者无法手术时单独应用放疗。胚胎型横纹肌肉瘤的患者可以应用长春新碱加放射菌素 D；对于其他分期较差的组织类型可以再附加异环磷酰胺、阿霉素和其他药物。另外的一些治疗如依托泊苷、卡铂和大剂量的烷化剂以及外周血祖细胞活化可能提高一些转移病例的预后，但对于腺泡型来说预后仍较差。

横纹肌肉瘤对于放疗很敏感。40～50Gy 的放疗联合化疗方案可以确保对肿瘤的局部控制。当然对于儿童实施的综合治疗也会带来一些严重的长期后遗症，主要包括：

- 对于一些敏感器官的损伤，如膀胱、眼、脑、睾丸、卵巢和甲状腺
- 存在继发恶性肿瘤风险
- 非平衡性骨生长，尤其是当骨骺处于治疗野范围时

婴幼儿和儿童发病，肿瘤局限并且为预后较好的组织学类型（如眼眶胚胎性横纹肌肉瘤）时可以不接受放射治疗。四肢末端的肿瘤、腺泡细胞型和脑膜旁肿瘤需要接受放射治疗。

表 28.1　横纹肌肉瘤的预后因素

预后良好	预后较差
眼眶、睾丸旁、阴道和四肢末端	脑膜旁和腹膜后
局限于原发组织	连续播散，癌结节或出现转移
可能完整切除	无法切除
胚胎组织型	腺泡组织型
化疗完全缓解	化疗不敏感

软组织尤文肉瘤和原发性神经外胚层肿瘤

尤文肉瘤是儿童时期发病第二位常见的肿瘤。存在神经外胚层起源的小圆形细胞具有染色体易位的特性，包括位于染色体 22q12 的 EWS 基因同 FL11[t(11;22)(q24;q12)] 融合,或是更为少见的同 ERG[t(11;22)(q24;q12)]融合。通过 FISH 和 RT-PCR 的方法进行基因分析可以明确诊断。软组织尤文肉瘤和原发性神经外胚层肿瘤通常累及部位包括四肢末端、胸壁（Askin 瘤）或骨盆。

在治疗方面，很多横纹肌肉瘤的治疗方法可用于治疗尤文肉瘤单独采用手术，全身播散的频率较高，预后差（<10%治愈率）。手术前和术后的联合化疗（阿霉素、放射菌素 D、异环磷酰胺和长春新碱）非常重要。外科手术更多用于原发肿瘤的局部

治疗，但是当手术切除不完整或是无法手术治疗时，患者仍需接受放射治疗。肿瘤大小和化疗缓解程度是两个最重要的预后因素。肿瘤体积超过 200ml 或是合并肺转移的患者预后较差，诊断时合并骨转移的患者预后更差。肿瘤部位也是很重要的预后因素——中轴骨发病的病例即使获得疾病的局部控制，预后仍较差。5 年总生存率大约 60%，80%为无风险病例，当出现转移或肿瘤较大时下降至 20%。

成人肉瘤

软组织肿瘤是相对少见的肿瘤，占成人恶性肿瘤的 1% 和儿童恶性肿瘤的 6%。英国每年新发病例 1 200 例。目前软组织肿瘤的许多组织病理类型已经得到进一步描述，最常见的为平滑肌肉瘤，恶性纤维组织细胞瘤和脂肪肉瘤。肿瘤的具体分级依赖于形态学和免疫组织化学分析的结果。

成人软组织肿瘤的一些特定类型例如透明细胞型、上皮细胞型和滑膜型通常表现为较强的侵袭性。对于另外一些具有生物学行为多变性肉瘤如脂肪肉瘤，分级比亚型更为重要，因为分级、肿瘤大小和能否切除是重要的预后因素。

低级别、分化良好的肿瘤可能局部复发，但很少转移。腺泡状软组织肉瘤可以表现一定的惰性，不过仍存在转移且预后较差。

疾病模式和预后

- 50%为低分化肉瘤
- 50%低分化肉瘤病例死于转移
- 转移——原发肿瘤很少 <5cm
  ——原发肿瘤一般 >15cm
- 表浅肿瘤预后较好
- 肢体末端肿瘤可以转移至肺
- 横纹肌肉瘤、透明细胞和上皮细胞肉瘤可播散至淋巴结
- 血管肉瘤和滑膜肉瘤可以播散至骨
- 腹膜后肉瘤可播散至肝
- 妇科肉瘤 ——诊断较晚，预后差
- 老年病人 ——预后差
- 脂肪肉瘤 ——预后较好
- 滑膜肉瘤对化疗敏感

治疗

根治性切除手术是治愈软组织肿瘤的惟一希望。对于四肢末端的肿瘤，目前已不再提倡完整底筋膜室切除，因为已知肉瘤很少超过筋膜。如果可能，尽量保留筋膜内的肌肉。肉瘤通常沿长轴播散。由于以上原因，术前有必要通过 MRI 和 CT 检查，术前制定详细的手术计划，确定肿瘤范围以及同周围血管和神经的关系，这也是为重建手术做准备。对于诊断困难的病例，外科医生手术时应该实施进一步的活检。这也需要外科医生和放射科医生的合作。

保留功能应放在首位，截肢术目前已很少用于治疗对于级别高肿瘤和任何局部复发的肿瘤，建议采用辅助放射治疗放疗可以在术前或术后实施建议剂量范围为 55～65Gy。

腹膜后肿瘤很少可被根治切除，并且容易复发，尤其是高级别的肿瘤尽管放疗可以降低局部复发，但对于预后的影响不大，腹腔可以耐受的安全照射剂量（40～50Gy）很难达到控制实体软组织肿瘤的效果

进展期疾病

肺部的局限复发灶可以通过手术切除。如果获得复发间期和转移病灶数较少，患者都可获益。对于可切除的局部复发和转移灶做的化疗是姑息性的。

尽管异环磷酰胺和阿霉素都是活性最高的药物，但报道的缓解率仍旧令人失望。目前尚缺乏对于这些药物的剂量缓解关系。联合化疗可以产生较高的缓解率，但是相对毒性较强。滑膜肉瘤对化疗敏感，可以观察到完全缓解病例。低级别肿瘤特别是胃肠道间质瘤通常对于传统化疗不敏感。

辅助化疗在治疗中的作用尚不明确，但最近对于已发表的随机研究原始数据的 Meta 分析表明可以显著提高进展停滞生存率，同时轻度提高总生存率， 10年生存率可达到 4％,但并没有达到统计学意义对于本组疾病目前仍迫切需要开展更有效的系统治疗。

（姚云峰译　季加孚校）

第 29 章　原发位置不明癌

病因学／流行病学／病理学　401
临床表现　402
辅助检查　403
治疗　404
推荐阅读　405

这种类型的肿瘤对于肿瘤专科医生来讲，是一种常见现象，在参考文献中所占的比例达到 15%。在下此诊断之前，必须对病人做出以下几点：

- 完整的病史
- 详细的体格检查（包括直肠、盆腔和乳腺）
- 辅助检查

病因学／流行病学／病理学

混合类型的肿瘤具有较高的转移潜能。这种原发部位不明多是由于肿瘤的自发退化所致（如黑色素瘤）或粘膜脱落，但是大多数情况下，可能是由于肿瘤不寻常的转移潜能。转移疾病的类型与原发部位已知的肿瘤有所不同，如在原发灶已知的情况下，肺癌发生骨转移的概率为原发灶未知的 10 倍。

本病很少发生在年龄小于 40 岁的病人，在超过 70 岁以上的病人中占最常见恶性肿瘤的第 3 位。诊断的平均年龄为 60 岁。它是引起肿瘤病人死亡的常见原因，而且大多数病例的中位生存时间为 4 个月。然而，确实有些病人具有可治愈的肿瘤，并且生存时间较长。大约 20% 的病人在死前能够找到原发灶，但仍有 25%的病人在死后也无法发现肿瘤的原发部位。

在光学显微镜下可以鉴别 4 类肿瘤：

- 腺癌（60%）

- 低分化癌（30%）
- 未分化癌（5%）
- 鳞状上皮癌（5%）

如果不考虑肿瘤起源的话，腺癌和鳞癌的形态比较相似，因此光镜下很少能够提供进一步的线索。诊断未分化癌的病人应当谨慎相当高比例的病人最终证实为淋巴瘤，因此需要进一步的染色。低分化癌也需要与精原细胞瘤、无色素的恶性黑色素瘤以及表皮癌相鉴别。

免疫组化染色非常有价值，鉴别淋巴瘤或生殖细胞肿瘤时是必需的。不幸的是，极少染色对原发部位具有特异性，如神经内分泌肿瘤标志物和绒毛膜促性腺激素可以在小细胞肺癌和生殖细胞癌以外的多种肿瘤中发现电镜能够确定淋巴瘤的诊断，但是不能区分其他类型癌症的原发灶

目前仅有部分肿瘤存在特异性的基因异常（淋巴瘤、尤文肉瘤和横纹肌肉瘤），但是其前景仍被看好。

表 29.1 位置特异性的免疫组化染色

染色	肿瘤
普通白细胞抗原	淋巴瘤
B&T 细胞基因重排	非霍奇金淋巴瘤
PSA	前列腺
甲状腺球蛋白	甲状腺

临床表现

最初以淋巴结肿大为临床表现相比内脏和骨转移来说较为常见通常其临床表现可以多种多样，以下几点在临床上有重要意义

腋窝淋巴结

在腋窝淋巴结存在转移性腺癌的女性，存在隐性乳腺癌的可能。这类病人与其他相比其生存时间较长。乳腺钼靶照相阴性并不能排除诊断。在没有远处转移的情况下，外科手术切除和放射

治疗的局部区域治疗以及化疗都应该实施。

颈部淋巴结

在颈部淋巴结中发现鳞癌或未分化癌时，应当对耳鼻喉器官做完整仔细的检查，包括麻醉下鼻腔、口腔以及咽喉部的活检。局部放射治疗后，患者的中位的生存率可以达到几年，有位置较高的颈部淋巴结肿大者尤为如此。甲状腺球蛋白染色可以排除甲状腺癌。锁骨上窝的淋巴结转移通常与许多肿瘤有关，并且预后较差。

腹股沟淋巴结

小的肛管癌在直肠指诊和结肠镜检查时可以排除，这些肿瘤可以通过放化疗治愈。仔细的下肢检查可以排除来源于下肢皮肤癌的可能性。

阳性 PSA 染色

直肠指诊可以发现异常，但是推荐经直肠的前列腺活检，这种检查在前列腺正常时也可采用。

女性的腹膜转移癌

应当首先考虑卵巢癌或具有类似行为的腹膜原发癌。血清 CA 125、妇科检查和盆腔超声检查可以提供帮助，但是没有特异性。类似于胃肠道起源的粘液分泌型腺癌可以来自卵巢。已证实以铂类为基础的化疗非常实用，并且可以有较好效果。

男性的腹膜后或纵隔的淋巴结转移

这种发生在男性的疾病，如异位的性腺生殖细胞综合征，应注意考虑，即使在没有病理学证实或血清肿瘤标志物的情况下，也对化疗的效果非常好。常用的化疗药物包括博来霉素、依托泊苷以及顺铂。

辅助检查

对于此类病人，存在辅助检查过度的倾向只有能够改变治疗的检查才需要实施。对于治疗反应良好的肿瘤，即使有转移，一定要除外下列来源（乳腺、前列腺、甲状腺、生殖细胞和淋巴

瘤）。消化道钡餐和内镜检查消化道的用处不大。 CT和 MRI可以鉴别不能治愈的肿瘤，并且可以避免不合适的治疗。

治疗

诊断和辅助检查应当根据下列病人的分组情况决定：

- 可能治愈的
- 有效缓解症状的
- 无积极治疗的指征

下列的肿瘤尽管原发部位未知，但存在治愈可能：

- 生殖细胞肿瘤
- 淋巴瘤
- 甲状腺癌

如果病人能够耐受，且肿瘤对化疗敏感，可以接受缓解症状的化疗。没有足够的证据表明联合用药优于单一用药，但是存在

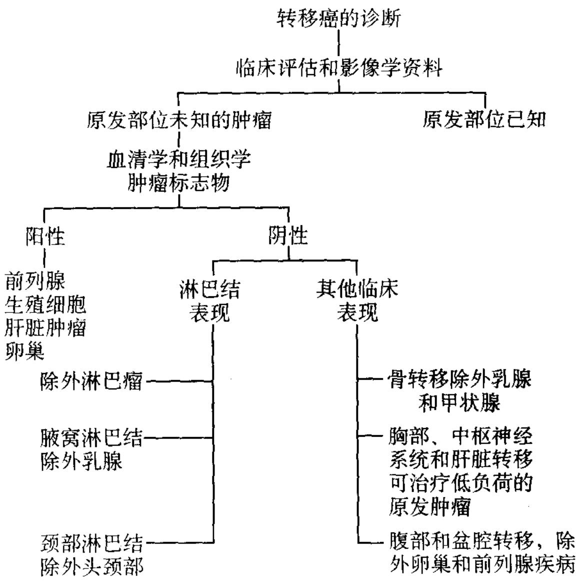


图 29.1 可治疗不明部位原发癌的诊断

较少的尝试。激素治疗在乳腺癌、前列腺癌和子宫内膜癌中非常有价值。甲状腺切除术和放射性碘治疗可长期控制甲状腺癌。放射治疗能够有效缓解骨和脑转移引起的疼痛，以及消除令人困惑的淋巴结肿块。

对无积极治疗措施的病人，处理非常困难。这种情况需与全科医生一起讨论，如果可能的话，应当和社区或临终关怀看护小组共同实施。

推荐阅读

Hainsworth, J.D. and Greco, F.A. (1993) Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med* **329**, 257–63.

Lindeman, G.J. and Tattershall, M. (1995) Tumours of unknown primary site. In *Oxford Textbook of Oncology* (ed. Peckham, M., Pinedo, H., and Veronesi, U.), pp. 2155–65. Oxford University Press, Oxford.

（牛兆建　武爱文译　步召德校）

第 30 章　副癌综合征

内分泌系统副癌综合征　*407*
神经系统副癌综合征　*408*
血液系统副癌综合征　*410*
皮肤的副癌综合征　*411*
其他综合征　*412*
全身性症状　*412*
推荐阅读　*412*

这些病理表现是由癌症引起的，但并非由肿瘤局部浸润或转移扩散所造成。约 10%的患者发生，通常与某些癌症类型相关。认识这些表现很重要，因为他们可能是某些隐匿癌症的临床特征。副癌综合征（paranc oplastic syndromes，PS）也可引起某些症状明显和可能缓解的疾病，有时也可作为病情监测的指标。

常见与副癌综合征相关的癌症：

- 肺癌：小细胞肺癌和非小细胞肺癌
- 胰腺癌
- 淋巴瘤：非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤
- 乳腺癌
- 前列腺癌
- 卵巢癌

尽管肿瘤的副综合征的机制尚不完全清楚，目前认为存在 2 个主要原因：

- 激素和／或生长因子的异常分泌
- 与正常组织抗原交叉反应的抗肿瘤抗体的生成

内分泌系统副癌综合征

异常抗利尿激素综合征

最常见的内分泌系统副癌综合征是由于抗利尿激素（精氨酸血管增压素）的异常分泌引起的。

癌症类型：小细胞肺癌（10%患者）、胰腺癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤和霍奇金病。

表现：通常无症状。中枢神经系统反应——疲劳和头痛，可发展为精神状态改变、意识模糊和癫痫发作。

诊断：排除非恶性肿瘤原因，例如中枢神经系统疾病（感染、创伤和血管病变）、肺部疾病（感染、囊性病变和哮喘）、药物原因（噻嗪类药、细胞毒性药物和麻醉药）、临床液体量和实验室检查。

治疗：限制入液量（0.5～1.0L/d），去甲基金霉素（150～300mg/次，每8小时一次）。

异常抗利尿激素综合征的实验室诊断标准：

- 低钠血症 $Na^+<130mmol/L$
- 血清白蛋白和葡萄糖正常
- 血清渗透压低，<275mmol/kg
- 尿渗透压>血清渗透压
- 尿钠>25mmol/L
- 水负荷试验抗利尿激素不被抑制

库欣综合征

异常促肾上腺皮质激素（adenocorticotrophic hormone，ACTH）前体过度生成。

癌症类型：小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、胸腺瘤和类癌。

临床表现：起病迅速，继发性近端肌乏力，过度色素沉着，代谢紊乱（例如高血糖和低血钾性碱中毒）

诊断：临床特征是过度色素沉着，肌病；低钾血症和代谢性碱中毒．24小时尿皮质醇增高，血浆ACTH／前体增高，对大剂量地塞米松抑制和促肾上腺皮质激素释放激素刺激无反应。

治疗：特异的抗肿瘤治疗，通过手术（双肾上腺切除术）或

药物（美替拉酮、善得定和酮康唑）减少皮质醇的分泌。

高钙血症

骨转移患者中常见并发症。真正副癌性高钙血症是由于肿瘤分泌甲状旁腺激素相关蛋白。这种综合征被称为恶性体液性高钙血症（humoral hypercalcaemia of malignancy　HHM）。

癌症类型：非小细胞肺癌、头颈部癌、肾癌和其他鳞癌。乳腺癌少见 HHM（其常由骨转移引起高钙血症）。

临床表现：速发性恶心、多尿、多饮、脱水和心律失常。

诊断：血清 $Ca^{2+}>2.7mmol/l$，血清氯低，高血钙，高尿磷酸，低／未检出血浆甲状旁腺激素。

治疗：生理盐水水化，静脉滴注帕米磷酸二钠（60～120mg）。

低钙血症

与肿瘤溶骨性转移相关（乳腺癌、前列腺癌和肺癌），也可见于分泌降钙素的甲状腺髓样癌。通常无症状。很少发展为手足抽搐和神经肌肉兴奋性增加。输注钙剂治疗。

低血糖症

很少见于非胰岛细胞肿瘤，通常与纵隔和腹膜后的间质肿瘤及肝癌相关。最常见的原因是肿瘤生成胰岛素样生长因子Ⅱ前体。通过静注葡萄糖，肿瘤减负手术治疗。

神经系统副癌综合征

通常可见于 7%癌症患者。最常见的综合征为：

- 周围神经病变
- 近端肌肉病变

其他主要的综合征相对少见。能够累及神经系统的任何部分，多数认为继发于产生与神经组织交叉反应的抗肿瘤抗体而产生的自身免疫。例如抗-Hu、抗-Yo和抗-Ri。治疗是基于癌症的治疗，通过抑制免疫系统降低抗体的生成，例如皮质激素，静注免疫球蛋白和血浆置换，通常治疗效果不佳（Lamber-Eaton 综合征除外）。

周围神经病变

通常表现为无症状的周围神经病变（peripheral neuropathy，PN），有症状的周围神经病变较少。通常发生于癌症诊断后，由于轴索变性或脱髓壳引起。有多种类型的周围神经病变，例如传导神经、感觉神经、自律神经和感觉运动神经。

癌症类型：小细胞肺癌、骨髓瘤、霍奇金病、乳腺癌和胃肠道肿瘤。

临床表现：根据类型和部位表现不同。

诊断：排除非伴癌性原因；神经传导检查，神经活检——找到炎性浸润；一些病例查到抗-Hu抗体。

治疗：皮质激素，原发癌症治疗。

脑脊髓病

血管周围炎症和神经系统多个水平的选择性神经变性。可以累及边缘系统、脑干和脊髓。

癌症类型：小细胞肺癌（75%的病例）、乳腺癌、卵巢癌和非霍奇金淋巴瘤。

临床表现：慢性和亚急性发病，进行性。

诊断：CSF 蛋白/IgG水平增高，（淋巴）细胞增多；血清——抗-Hu抗体和 MRI。

治疗：抗肿瘤治疗。

副癌性小脑变性

癌症类型：乳腺癌、小细胞肺癌、卵巢癌和霍奇金病。

临床表现：急性发病，呈进展性；通常早于癌症诊断；双侧小脑征象；晚期表现复视和痴呆。

诊断：CT示小脑萎缩（晚期），血清自身抗-Yo抗体、抗-Tr 和抗-Hu。

治疗：抗肿瘤治疗、类固醇和血浆置换。

癌症相关视网膜病变

癌症类型：小细胞肺癌、乳腺癌和骨髓瘤。

临床表现：视力缺陷即视力模糊，发作性视力丧失，色觉损伤；导致进行性无痛性视力丧失；通常表现在癌症诊断之前。

诊断：分辨力丧失；暗点、异常视网膜电流图谱和抗视网膜

ab's。

治疗：皮质激素。

Lambert-Eaton肌无力综合征

神经肌肉接点异常，突触前钙依赖性乙酰胆碱释放减少。大约 60%患有 Lambert-Eaton肌无力综合征患者存在潜在的癌症。

癌症类型：小细胞肺癌（60%～70%）、乳腺癌、胸腺瘤和胃肠道癌。

临床表现：近端肌无力。

诊断：EMG—— 示传导速度正常，伴低幅混合肌肉动作电位，诱发电位增加。

治疗：癌症治疗、皮质激素和血浆置换（反应率高）。

皮肌炎／多发性肌炎

炎性肌病，通常表现早于癌症诊断。

癌症类型：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌和胃肠道癌。

临床表现：近端肌病、皮肤改变和其他全身性特征；心肺状态，关节痛，视网膜病。

诊断：血清 CK、LDH 和醛缩酶高；肌肉活检——肌炎；EMG——示肌纤维震颤，不规则的放电波形，短时限的多相运动单位。

治疗：查找并治疗肿瘤、皮质激素和硫唑嘌呤。

血液系统副癌综合征

红细胞异常

常见红细胞增多，通常继发于促红细胞生成素增多，例如肾细胞癌和肝癌如必须，可放血术治疗。

溶血性贫血

- 自身免疫——继发于淋巴组织增生性病症（皮质激素治疗）
- 微血管病——继发于血管肿瘤、急性早幼粒细胞白血病或广泛转移腺癌。治疗肿瘤，置换凝血因子，静注肝素

红细胞发育不全　见于胸腺瘤和慢性淋巴细胞白血病，实体

瘤罕见。

白细胞异常

自身免疫性中性粒细胞减少症（罕见）
- 粒细胞增多——继发于释放造血生长因子肿瘤（例如肺鳞状细胞癌和甲状腺癌）
- 嗜酸粒细胞增多——见于霍奇金病患者

血小板异常
- 血小板增多——常见血小板＞450×10^9/L，通常无症状；部分患者继发于 IL-6 生成
- 自发性血小板减少症——与白血病和淋巴瘤相关

凝血障碍
- 通常为纤维蛋白及纤维蛋白原降解产物的轻微异常
- 明显的弥散性血管内凝血罕见，与急性髓细胞白血病和腺癌相关
- 通过血小板减少、异常凝血时间和低纤维蛋白原三联症诊断
- 治疗存在争议

皮肤的副癌综合征

瘙痒

通常是霍奇金病、白血病、中枢神经系统肿瘤和非霍奇金淋巴瘤的特征性表现。

色素沉着

黑棘皮病　棕色过度角化斑，主要分布于屈曲部位；经过多年可以进展为癌；和胃肠道肿瘤相关，例如胃腺癌。

白癜风　斑片状色素脱失，特别是面部、颈部和手；与恶性黑色素瘤相关；可能由于抗黑色素瘤免疫反应。

红斑

松解坏死型游走性红斑　胰岛细胞癌

剥脱性皮炎——表皮　T细胞淋巴瘤

大疱

天疱疮　皮肤和粘膜特征性大疱样损伤；与淋巴瘤、Kaposi肉瘤和胸腺瘤相关

疱疹样皮炎　遍布于肘部、膝盖和下背部慢性、强烈瘙痒感的小水泡；经过多年可进展为肿瘤；与淋巴瘤相关，例如小肠非霍奇金淋巴瘤。

其他综合征

肥大性骨关节病

特征性表现为杵状指、骨膜新骨生成和关节病。

癌症类型　肺癌，特别是非小细胞肺癌。

临床表现　疼痛和关节肿胀。

诊断　临床X线片显示骨膜阴影，骨扫描摄取增加。

治疗　抗肿瘤治疗、NSAIDs、皮质激素和放疗。

全身性症状

发热　可以是淋巴瘤、肝癌和肾细胞癌的临床特征性表现；由IL-1介导；除外其他原因，常用NSAIDs和皮质激素治疗。

恶病质　很常见，体重下降>10%提示预后不良；由于复合性，多因子代谢紊乱；通过补充肠内营养和刺激食欲治疗，例如皮质激素和甲地孕酮。

推荐阅读

MacCaulay, V.M. and Smith, I.E. (1995) Paraneoplastic syndromes. *Oxford Textbook of Oncology*, p. 2228–53. Oxford University Press.

John, W.J., Patchell, R.A., and Foon, K.A. (1994) Paraneoplastic syndromes. In *Cancer—Principles and Practice of Oncology* (5th edn) (ed. V.T. DeVita *et al*) p. 2397–422.

Paraneoplastic syndromes (1997). *Seminars in Oncology* 24, 265–381.

（陈筱玲译　吴梅娜校）

第 31 章　AIDS 相关性恶性肿瘤

Kaposi 肉瘤　*413*
非霍奇金淋巴瘤　*416*
原发性中枢神经系统淋巴瘤　*417*
其他恶性肿瘤　*418*

患有获得性免疫缺乏综合征（acquired immune deficiency syndrome，AIDS）的患者发展为恶性肿瘤的危险性增加。

目前 4 种肿瘤定义为 AIDS 表现：

- Kaposi 肉瘤
- 非霍奇金淋巴瘤
- 原发性中枢神经系统淋巴瘤
- 子宫颈癌

流行病学研究认为其他肿瘤如肛门癌和霍奇金病，在 HIV 阳性的个体中发病率也有所增加。

Kaposi 肉瘤

HIV 流行前，这种肿瘤见于以下 3种临床背景：

- 经典的形式主要发生在东欧男性或犹太人小腿，常经历一个无痛过程，很少需要特殊治疗
- 非洲人的变异型，多年作为地方病。可以是无痛过程或是侵袭性累及广泛淋巴结和内脏
- 患者接受免疫抑制治疗，例如器官移植的接受者，这种情况下，当治疗减少时肿瘤可退化

然而，在发展中地区，Kaposi肉瘤最常见的形式是与 AIDS 相关的流行形式。由于成功的治疗、机会性感染以及有效的抗逆

转录病毒治疗，现在 AIDS 患者生存时间较长。尽管 Kaposi 肉瘤发病率下降，但由 Kaposi 肉瘤引起的死亡率增加。现在死亡的 HIV 阳性同性恋者 1/4 死于 Kaposi 肉瘤

Kaposi 肉瘤部分影响男同性恋者，很少影响 AIDS 其他群体，例如输入被 HIV 污染的血液和静脉注射毒品被感染者。在非洲感染 AIDS 患者中，Kaposi 肉瘤往往见于异性恋者。一种传递性别的共同因子可能在疾病的发展中起重要作用。最近研究确定了一种病毒——Kaposi 肉瘤疱疹病毒（KSHV），也被认为是人类疱疹病毒 8（HHV8）。这种病毒的 DNA 已经从患者的 Kaposi 肉瘤病灶处、精液、血液和支气管灌盥洗液中查到。然而，它在 Kaposi 肉瘤进展中的确切作用尚未完全清楚。

Kaposi 肉瘤是一种多发病灶的肿瘤，病灶发生于不同部位皮肤和内部器官。最可能的起源细胞是带有血管的间充质细胞，免疫组化常显示淋巴细胞标记和 Ⅷ 因子抗原为阳性。诊断特征是异常的血管结构在真皮内生长，排列成大的针型内皮细胞。常有红细胞和单核粒细胞外渗。

最新进展证实 AIDS Kaposi 肉瘤细胞生成生长因子和细胞因子，例如 TNF 和 IL-6，可调节其生长，提示在 Kaposi 肉瘤发病机制中发挥重要作用，可能为未来治疗发展提供希望。

临床表现

- 皮肤紫红色多发损伤
- 扁平，随即进展为斑点和结节，伴有浮肿
- 位置——上身、脸部和腿部
- 诊断——皮肤活检
- 全身性损伤——肺部和胃肠道表现
  ——疼痛、呼吸困难、咯血和肠梗阻
  ——内窥镜检查诊断

疾病分期

影响预后的因素不但与病变范围有关，而且与患者的免疫状态和 Kaposi 肉瘤在 AIDS 病程中发病早或晚相关。艾滋病临床实验组（aids clinical trails group，ACTG）制定了疾病分期。

表 31　ACTG 指南

	预后良好—— 所有条件	预后不良—— 任一条件
肿瘤	仅皮肤 ±淋巴结和（或）微小的口腔病变	水肿／溃疡，广泛的口腔病变，内脏 Kaposi 肉瘤
免疫	CD4＞200	CD4＜200
症状	卡氏评分＞70	机会性感染或真菌性口炎，B 症状，卡氏评分＜70，其他 HIV 相关疾病

治疗

目前没有治愈 Kaposi 肉瘤的方法。因此治疗最基本的目标是延长生命，同时维持生活质量。治疗应根据疾病的情况个体化治疗。局部治疗包括：

- 用美容剂掩饰
- 冷冻和激光疗法，特别是直径小于 1cm 的损伤
- 长春碱或干扰素病灶内化疗
- 放射治疗

Kaposi 肉瘤对放疗敏感。接受单次剂量 8Gy，缓解率可达到 70％，与病变内化疗相当。复发或不全消退病灶可重复。上颚病变也可通铱丝模型进行照射。

如果有广泛的表皮或内脏受累，需要全身治疗。如果 CD4 计数高于 200，利用干扰素的免疫治疗最有效，这种治疗方法骨髓抑制较轻。大剂量常引起发热、盗汗和昏睡。如果 CD4 计数低于 200，用长春新碱和博来霉素治疗缓解率可达 50％～60％。副反应包括不同程度的骨髓抑制、剂量相关性肺纤维化（博来霉素）和周围神经病变（长春新碱）。联合阿霉素可引起明显的骨髓抑制和脱发。

最新的进展已经制备出脂质体包裹制剂，使药物选择性分布并滞留于肿瘤部位，减少非治疗部位的摄取，如骨髓。观察到反应率为 80％。一些新的治疗方法也正在进行临床试验研究，包括泰素、βHCG、全反式维甲酸和抗血管生成药物如反应停。

表 31.2 Kaposi 肉瘤治疗选择

局部干预	全身干预
冷冻疗法／激光 特别对于＜1cm 病灶	干扰素 ——如果 CD4＞200
放疗——8Gy 单次	长春新碱 2mg 联合博来霉素 30 单位，每 3 周一次
病灶内化疗	脂质体阿霉素 20mg/m^2，每 3 周一次
近距离放射疗法——腭	脂质体柔红霉素 40mg/m^2，每 2 周一次

非霍奇金淋巴瘤

是与 AIDS 相关的第二常见恶性肿瘤。大约半数的非霍奇金淋巴瘤发生于 AIDS 诊断前。不同于 Kaposi 肉瘤，其在危险人群的发病率为 3%——高于一般人群 100 倍。非霍奇金淋巴瘤在其他先天或医源性免疫抑制的个体中也有较高的发生率。

一种病毒共同因子——EB病毒——与 AIDS 患者发生淋巴瘤关系密切。50%的淋巴瘤在结内或节外组织可检测到 EB病毒蛋白。认为免疫缺陷宿主 EB病毒感染细胞增殖不受抑制。致癌性突变，例如 *p53* 和 *C-myc* 也已经被证实。90%的 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤是 B 细胞源性通常为高分化。最常见的亚型为免疫母细胞型、中心母细胞型、淋巴母细胞型和类 burkitt 淋巴瘤。

临床表现

- 进展期
- 通常累及骨髓和中枢神经系统（结外表现）
- 往往为 B 症状
- 同结核病和巨细胞病毒相鉴别
- 必要时进行淋巴结活检
- 辅助检查——胸部 X 线片，头部、腹部和盆腔 CT
  ——骨活检
  ——LDH 水平

——腰穿
- 预后不良——中位生存期 6个月
  ——50% 死于机会性感染
  ——50%死于淋巴瘤

预后

预后不良因素包括：
- CD4绝对值<200μl
- AIDS确诊前发病
- 卡氏评分<70
- 节外侵犯包括骨髓
- LDH 升高
- 免疫母细胞亚型

治疗

通常全身化疗是惟一可能治愈的方法。如果为局限性病变，放疗能够达到长期控制，对缓解局部症状非常重要。

对进展期的标准治疗为联合化疗。CHOP（环磷酰氨、阿霉素、长春新碱和泼尼松龙）是经典的化疗方案， 3 周方案。也可应用更强的方案，但由于毒性增加，耐受性差。对累及脑膜的高危患者，同时给予甲氨蝶呤和阿糖胞苷鞘内注射。

最近研究提示较强化疗方案可引起整体生存率的下降，可能与化疗毒性引起的并发症相关。降低到 75% 的剂量也可达到类似的缓解率和整体生存率。化疗达到完全缓解的病人生存受益为6～20个月。

原发性中枢神经系统淋巴瘤

原发性中枢神经系统淋巴瘤可见于 2%～6%的 HIV 阳性患者。通常为 AIDS晚期表现，患者常伴有其他严重的机会感染。除了近乎所有的 EB 病毒相关患者外，病理类似于 AIDS相关性非霍奇金淋巴瘤。患者通常表现为癫痫发作、轻偏瘫或严重的头痛。可选择 CT或 MRI 检查。但影像学表现通常与大脑弓形虫无法鉴别，因此，患者经常最初进行弓形虫试验性治疗。病理学诊断最理想，但通常不可能获得。

治疗包括全脑放疗联合类固醇治疗，有时可行鞘内化疗。很

少有证据支持全身化疗。对一般状态良好的患者，中位生存期为12个月。未进行治疗者，生存率明显下降，仅有几个月。患者通常死于 AIDS 晚期合并症。

其他恶性肿瘤

在 HIV阳性患者中，霍奇金病的发生率增加——比一般人群高 5～9 倍。在静脉吸毒感染 HIV 患者中更为常见。发现疾病时经常已为进展期。标准化疗方案为 ABVD（阿霉素、博来霉素、长春碱和氮烯米胺）。化疗后中位生存期为 12个月。

1993 年已定义 HIV 阳性女性中子宫颈癌为 AIDS 的诊断。患病率增加可能与通过性传播 HIV 和 HPV 相关。建议经常对这类群体进行筛查（每 6～12 个月）。

肛门癌与 HIV 和 HPV 相关。在进行肛交的男性同性恋者中患病率增加。对 HIV 阳性者危险性更高。

（陈筱玲译　吴梅娜校）

第五部分

肿瘤急症

第 32 章　脊髓压迫　*421*
第 33 章　骨髓抑制　*426*
第 34 章　上腔静脉阻塞综合征　*431*
第 35 章　颅内压增高　*434*
第 36 章　喘鸣　*436*
第 37 章　急性失血　*438*
第 38 章　梗阻　*441*
第 39 章　生化学异常　*445*

第 32 章　脊髓压迫

概述　421
症状　422
体格检查　423
辅助检查　423
治疗　423
建议　424

脊髓压迫是一种内科急症。治疗必须尽早开始——在数小时内，而不是数天内。

概述

- 发生骨侵犯的肿瘤——乳腺
  ——前列腺
  ——肺
  ——骨髓瘤
  ——淋巴瘤　}都常见
  ——甲状腺
  ——肾
  ——膀胱
  ——肠道
  ——黑色素瘤　}都不常见
- 恶性肿瘤的初始表现——前列腺、乳腺和骨髓瘤
- 压缩性骨折或肿瘤侵犯多见
- 偶见源于腹膜后和纵隔的肿瘤（如淋巴瘤）的直接侵犯
- 偶见无骨受侵的硬膜外压迫
- 偶见脊髓内转移
- 66%的病例发生在胸段脊髓

表 32.1　脊髓压迫综合征

完全压迫
知觉变化在损伤平面之下
丧失所有知觉形式——发作之初可有不同
损伤水平以下双侧上运动神经元软弱
膀胱和肠道功能紊乱
前方压迫
损伤水平以下痛觉和温度觉部分缺失
损伤水平以下双侧上运动神经元软弱
膀胱和肠道功能紊乱
后方压迫
损伤水平以下振动觉和位置觉缺失
痛觉、温度觉和触觉相对减弱
处于损伤水平的束带感
侧面压迫（Brown-Séquard 综合征）
对侧痛觉和温度觉缺失（触觉相对减弱）
同侧振动觉和位置觉缺失
同侧上运动神经元软弱

症状

疼痛沿神经根或“带状”分布，因咳嗽或牵拉加剧，且不因卧床休息而缓解，常先于神经病变的症状或体征出现。对于所有肿瘤患者，一旦出现严重的根性分布的背痛，都应考虑到脊髓压迫的可能并紧急检查。

晚期可有下肢力弱（如果是脊髓高位损伤，合并上肢力弱）、尿潴留、尿失禁、便失禁和便秘。

马尾综合征

脊髓止于 L_1 或 L_2 水平。位于此水平以下的肿瘤会产生马尾综合征，伴疼痛（常为双侧）、膀胱功能失调（尿潴留和尿失禁）、

阳痿、骶尾部麻木、肛门括约肌能力消失以及臀部肌肉无力和减少。这些症状可能不明确，在不借助 MRI 的情况下较难诊断。

体格检查

脊髓压迫可能有下列表现：

- 脊椎楔形变部位明显隆起
- 脊椎压迫部位的疼痛和触诊或叩诊的疼痛
- 位于损伤水平的带状感觉过敏
- 损伤水平及以下感觉和运动丧失（力量和感觉的缺乏）

受损的类型取决于脊髓压迫的部位，对脊髓的损害可能是部分的或完全的。对于有脊髓压迫表现而无恶性肿瘤病史的患者也应进行排除潜在恶性肿瘤的检查。

辅助检查

- X线片可以显示脊椎的损坏和／或压缩。有时 X 线片上变化很轻微，如脊椎棘突消失。有时可表现脊椎旁的团块影。有 15%～20% 的病例在 X 线片上显示不出异常
- MRI 扫描是优先选择的检查。它能显示损害的部位和范围，能显示脊椎和椎管的多处损害。一旦出现马尾综合征，MRI更加有效
- MRI 已基本取代了脊髓造影术。在没有 MRI 的地方，脊髓造影术能显示损伤的解剖部位和椎管的阻塞是否完全。但是，如果不做椎管内脊髓造影术就无法显示完全阻塞时病变的上界
- 在没有 MRI 时，CT扫描能提供有用的信息，同时做脊髓造影时诊断的帮助更大。虽然 CT 能显示脊髓内的局限性异常，但是如果临床检查和 X 线片不能提供准确的压迫部位，CT 则不是理想的首选

如果准备做放疗或手术，请影像专家在患者受损部位相应水平的皮肤上做出标记，帮助定位是有益的。

治疗

由于脊髓压迫的恢复程度取决于治疗前的状况，所以治疗开

始的时间是治疗的关键。转移瘤所致的截瘫患者中只有不到10%的人能重新行走。

如果考虑脊髓压迫的诊断，就应立即给予16～20mg地塞米松，以缓解肿瘤周围的水肿。等拿到证实脊髓压迫的影像学资料后才开始激素的治疗的做法绝对是错误的。一旦出现神经系统病情改善的表现，激素就应减到能维持现状的最低剂量。如果不考虑即刻手术，应至少每日1次进行神经系统状况评估．以便较早发现病情进展并考虑手术干预。

对于能行走的病人或对激素类药物有反应的轻瘫病人，放疗是和手术一样有效的治疗手段。照射野通常是单一的背后区域，范围为压迫部位向上及向下延伸1～2椎体。经典计量为单次照射8Gy，20Gy分4～5次或30Gy分10次。对于患乳腺癌和前列腺癌这些新近被确定具有转移性质的肿瘤的病人应行更长时间的照射。

放疗导致的水肿会加剧脊髓压迫的症状，所以在放疗期间要做好再次增加激素类药物剂量的准备。

手术指征包括：

- 急性发作的截瘫
- 骨折错位
- 对激素类药物无反应
- 已知对放疗抗拒的肿瘤或放疗中脊髓压迫症状进展或放疗后复发的肿瘤
- 没有恶性肿瘤的组织学证据

患脊髓病变的病人，在有脊柱不稳定，有骨碎片或锥体完全压缩等情况时，无法从单纯放疗中获益。由于完全依靠手术达到清除肿瘤的目的是不现实的，所以术后通常必须放疗。已经截瘫的病人几乎不能通过放疗或手术而恢复。因此，除非有持续不缓解的疼痛存在，否则任何治疗都是无益的。

病人的一般状况和预后也是决定采取何种积极治疗措施的影响因素。例如，需要长时间住院（数周或数月）治疗的复杂的脊柱手术。对那些有预后不良的潜在疾患的病人是不适合的。

对于急性脊髓压迫，化疗无用武之地。

建议

专业治疗师和理疗师的尽早介入能使病人达到最佳康复状

态。对病人最后可能达到的功能状态做出符合实际的大致评估，出院后的治疗计划应尽早制定。不要忘记持续瘫痪的病人存在出现深静脉血栓和褥疮的风险。

伴脊髓压迫的肿瘤患者预后欠佳——治疗后能恢复行走的病人可存活 8～9个月，而治疗无效的病人仅为 1个月。

（卫　燕译）

第 33 章　骨髓抑制

引言　426
骨髓抑制的原因　427
癌症患者的全血细胞减少症　427
对中性粒细胞减少症患者发热的控制　428
癌症患者的血小板减少症　429
癌症患者的输注红细胞　429

引言

癌症化疗中主要的剂量限制性毒性反应是骨髓抑制，妨碍了许多恶性肿瘤通过化疗达到治愈的可能。处理骨髓抑制及其并发症的能力是一名肿瘤学家所必需的，它要求既要对造血过程有全面的理解，还要了解不同化疗药物的骨髓毒性情况。在癌症治疗中，新近发展起来的、造血生长因子相关的骨髓抑制动力学控制取得令人兴奋的成果，同时，随着干细胞技术的发展，癌症化疗的药物剂量强度已经达到了前人不曾想过的高度。

骨髓是具有造血功能的复杂器官系统。在成人它主要位于椎骨、胸骨、肋骨、颅骨及长骨近端。单个早期干细胞被认为是所有血细胞的祖先，由它生成淋巴系干细胞及混合的髓系祖细胞，后者在作为有形成分释放入血前还将经历进一步的分化。每小时大约 $10^{10} \sim 10^{12}$个细胞在骨髓中有序生成。骨髓抑制通常将导致全血细胞减少。

由于红细胞生存期约为 120 天，血小板约 8 天，中性粒细胞约 1～2 天，因此较早出现的问题通常是中性粒细胞减少症和血小板减少症导致癌症患者骨髓抑制的治疗手段通常有：使用细胞毒性药物化疗、骨髓移植及广泛的放疗。

当造血祖细胞被细胞毒性物质破坏后，正常健康的骨髓仍可

为外周循环提供 7～10天成熟血细胞，药物的影响通常在 7～14 天之间显现出来。这个时间跨度多变，由于不同的药物影响不同的祖细胞群，从而导致中性粒细胞与血小板不同程度地受到抑制。化疗相关的骨髓抑制程度有明确的分级标准——这在临床试验及判断剂量强度型治疗中相当有用。

表 33.1　NCIC-CTG 毒性分级

毒性分级	0	1	2	3	4
血红蛋白 g/dl	正常	10.0～正常	8.0～9.9	6.5～7.9	$<$6.5
血小板 $\times 10^9$/L	正常	7.5～正常	5.0～7.4	2.5～4.9	$<$2.5
白细胞 $\times 10^9$/L	≥4.0	3.0～3.9	2.0～2.9	1.0～1.9	$<$1.0
粒细胞	≥2.0	1.5～1.9	1.0～1.4	0.5～0.9	$<$0.5
淋巴细胞	≥2.0	1.5～1.9	1.0～1.4	0.5～0.9	$<$0.5

骨髓抑制的原因

- 解剖或生理缺陷。如骨髓纤维化和脊髓发育不良
- 干细胞／祖细胞缺陷。如再生障碍性贫血和阵发性睡眠性血红蛋白尿
- 医疗因素。如化疗和放疗
- 骨髓浸润。如恶性肿瘤
- 外周消耗。如脾功能亢进
- 自身免疫性疾病。如系统性红斑狼疮
- 维生素缺乏。如巨幼红细胞性贫血

癌症患者的全血细胞减少症

- 中性粒细胞减少——致命的细菌感染
- 合并——营养不良

  ——粘膜屏障缺陷

  ——异常菌群增殖

- 质量与数量的缺陷
- 趋化性与中性粒细胞脱颗粒功能缺陷

表 33.2 中性粒细胞减少症患者常见的细菌感染

革兰染色阴性细菌	革兰染色阳性细菌	真菌
大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	念珠菌
克雷伯杆菌	表皮葡萄球菌	曲霉菌
大肠杆菌	肺炎链球菌	毛霉菌
变形杆菌	草绿色链球菌	
产气荚膜杆菌	肠球菌	
	棒状杆菌	

对中性粒细胞减少症患者发热的控制

发热是癌症患者的常见症状。尽管通常由感染引起，但潜在的恶性肿瘤、血制品的输注、致热性药物等也可能与之相关。对中性粒细胞减少症患者的发热进行细致的分析不应用时过久。因为未经治疗的脓毒血症可致此类患者迅速死亡。总而言之，经过下述简单的检查后，即应给予抗生素治疗。

- 血培养（外周血培养，如果有中心静脉导管也可中心静脉血培养）
- 痰培养
- 尿镜检及培养
- 胸部 X 线片
- 咽拭子
- 体格检查

随后即应开展治疗，主要是经验性的抗生素治疗，对于有中毒症状或血液动力学异常的患者尤为重要。该方法的广泛应用已将中性粒细胞减少症患者脓毒血症的死亡率降至不足 10%。

密切观察发热对抗生素的反应并结合体液培养的结果，对后续治疗的调整具有决定性作用。如果发热在 48 小时内没有得到有效控制，或者患者出现临床恶化征象，则应及时更换经验性用

药为二线抗生素。

5天之内尚未控制的发热提示有机会感染的可能，如真菌或寄生虫，后者如卡氏肺孢子虫。由于治疗本身的潜在毒性，在应用特效药如两性霉素 B控制此类感染之前，诊断必须慎重，并请微生物学家会诊。

通常情况下，中性粒细胞减少被纠正后，顽固性发热即可得到控制。应用造血生长因子可使这一过程加速。

癌症患者的血小板减少症

血小板减少在接受细胞毒性化疗的患者中较为常见。输血小板的阈值不是绝对的。血小板 $>20\times10^9/L$ 时不易发生自发性出血，但当血小板 $<40\times10^9/L$ 时，外伤性出血的风险即增加。大多临床医生在血小板 $<10\times10^9/L$ 时为病人输注血小板。但是，如果有活动性出血，血小板 $<50\times10^9/L$ 即可输血小板。

对患者的血管状况、凝血功能及疾病风险性（如胃癌）进行个体化和慎重的分析，决定了输血小板的阈值。由于患者通常接受的是随机混合的供体血小板，因此不必要进行交叉配型。

有的病人在重复输血小板后可能发生耐受，此时应改用HLA配型的血小板。在成人，4 个单位的新鲜血小板（库存 3 天以上者应加倍）可将总量提高至 $>24\times10^9\sim40\times10^9/L$。尽管 HLA同种异体免疫是耐受最常见的原因，但并不是引起耐受的惟一原因。其他诸如：

- 抗血小板抗体
- 弥散性血管内凝血
- 伴随用药。如磺胺甲基异噁唑
- 脾功能亢进

癌症患者的输注红细胞

在癌症患者中，低血红蛋白血症也较常见，并需要仔细的判断。在重复输红细胞之前，首先应排除可见原因的出血，如胃肠道恶性肿瘤的失血。1个单位的红细胞可提高血红蛋白含量 1g/dl 。输血可能导致血小板减少，因此需在输血前或后加输血小板。

是否输注红细胞应根据临床的病情而不是简单地根据输血标准来决定。无论是在治疗期间还是非治疗期，是否为癌症患者使用促红细胞生成素以维持血红蛋白含量尚无定论。

（杨　颖译　张纪锋　李　洁　李　健校）

第 34 章　上腔静脉阻塞综合征

病因学　431
临床表现　431
鉴别诊断　432
辅助检查　432
治疗　433
预后　433

病因学

导致上腔静脉阻塞的因素：

- 外部压迫（原发肿瘤或淋巴结）
- 血栓（继发于压迫，第Ⅳ脑室）
- 兼顾以上两种因素

对于肿瘤患者，最常见的病因是外来压迫。这通常来自右主支气管旁的原发肿瘤灶，或由肿瘤转移所致的气管旁肿大淋巴结。

任何能转移至纵隔淋巴结的肿瘤（尤其淋巴瘤）都可能引起上腔静脉阻塞综合征，肺癌是最常见的肿瘤。其他原因包括胸主动脉瘤或胸主动脉损伤破裂。

临床表现

临床症状

- 颈、面部和手臂肿胀，尤以早上为重

- 头疼
- 视觉障碍

上腔静脉阻塞综合征本身不影响呼吸，但常伴随呼吸困难，这是由主气管和支气管被压迫或阻塞所致。

体格检查

- 颈内静脉和颈外静脉持续充血怒张
- 前胸壁与外侧胸壁向下引流的侧支静脉形成
- 视神经乳头水肿（晚期表现）

鉴别诊断

心力衰竭　有时可见颈静脉搏动；其他心脏病体征；体位相关性水肿

心包填塞　典型症状／体征及胸部 X线片表现

颈外静脉压迫　无颜面部水肿；无侧支循环形成；常有锁骨上窝淋巴结肿大

辅助检查

临床上诊断上腔静脉阻塞综合征通常比较简单，但是针对病因的检查非常重要（尤其尚无恶性肿瘤证据时）。除非病人有非常严重的、危及生命的症状（喘鸣等），治疗开始之前必须有明确的诊断（尽量包括病理）。

胸部 X 线片通常有异常表现：如右侧气管旁团块影及其他肺癌征象，或可见纵隔淋巴结病变。

胸部 CT 检查仅仅在胸部 X 线片无法明确诊断或无法发现隐匿肿瘤时进行。

静脉造影通常在无明显外压性肿物，准备行溶栓或支架植入术时进行。

针吸穿刺活检可以在病变的颈部淋巴结等地方进行。

气管镜　若临床表现及胸部 X 线片均提示肺癌，而尚无组织病理学证据，应行气管镜检查。

纵隔活检包括纵隔镜活检、纵隔切开术、微小开胸术或直接针吸式活检等。它通常在其他途径无法得到组织病理学诊断时进行，而且需要经验丰富的专家来操作，以减少患者出血的风险。

治疗

大多数情况下，治疗主要针对病因，所以治疗开始前必须有一个明确的诊断（包括病理诊断）。患者的症状通常不会严重到需急诊处理的地步（除非同时有气管受压），而且逐渐完善的侧支循环也常提示症状的稳定。

- 易并发上腔静脉综合征的肿瘤的治疗：
  ——小细胞肺癌：化学治疗（除非病人一般情况极差）；放射治疗（复发患者化疗后）
  ——非小细胞肺癌：因为上腔静脉阻塞综合征常伴随于局部肿瘤的进展，所以手术的机会很小；如果肿瘤为中心型且局限，可考虑放射治疗；大多数患者可以考虑姑息放疗
  ——非霍奇金淋巴瘤：通常化疗
- 糖皮质激素：糖皮质激素的应用比较普遍（例如地塞米松4mg /d），但是目前尚没有充分的证据来证实它的有效性；只有在淋巴瘤及霍奇金病治疗中显示有抗肿瘤效果；如果病人同时有喘鸣，糖皮质激素治疗有效
- 溶栓：除非肿瘤的治疗非常成功，否则上腔静脉及其分支中广泛的血栓将会导致持久并不断进展的症状和体征。目前溶栓作为支架植入术的前期治疗正不断开展，其适应证为：其他治疗方法成功率偏低且有静脉造影的结果。如果血栓形成于 Hickman 导管周围（通常在持续灌注化疗时），拔出导管通常能缓解上腔静脉阻塞综合征
- 支架术：在上腔静脉狭窄的地方放入一个可展开的金属支架。经验丰富的介入心脏病专家能快速完成支架植入术，并迅速缓解症状。目前这已成为症状严重患者的治疗手段之一

预后

取决于原发肿瘤及其分期。上腔静脉阻塞综合征本身与患者的预后无关（即使对肺癌患者）。

（鲁志豪译　李　洁　李　健校）

第 35 章　颅内压增高

临床表现　434
诊断　435
处理　435
治疗　435

大脑体积的增加将会受到坚硬颅骨的抵抗，进一步会引起颅内压的升高和内部结构的移位。早期颅内压升高的特征性表现是头疼和呕吐，尤以早上为重。随着颅内压的继续升高，病人会出现嗜睡（这预示着更加迅速的神经系统衰退）。颅内压的改变有时更易表现为记忆力丧失和行为困难。

临床表现

除了局灶性神经系统功能丧失外，颅内压升高的临床表现还包括心动过缓、体循环高血压和视神经乳头水肿。早期视乳头水肿很难诊断，以下几种表现常提示其存在：视神经膨胀、视盘边界模糊和正常视网膜静脉搏动消失。特异性的神经系统定位症状值得注意——比如，Parinaud综合征（双眼配合向上的运动麻痹）提示松果体损害。

颅内压升高最常见的3个原因：

- 占位性病变（肿瘤、脓肿和血肿）
- 脑积水（脑脊液循环的阻塞）
- 良性颅内高压

应注意肿瘤患者可能同时存在良性占位（脓肿和血肿），而这可能恰恰是治疗本身的后果。在脑肿瘤中，50%为继发转移瘤．剩余为原发脑肿瘤，且以脑角质瘤最常见

脑肿瘤引起颅内压升高的原因包括体积的增大和脑脊液产生增多。原发脑肿瘤相对来说更易产生脑脊液，尤其是松果体肿瘤

和成神经管细胞瘤。

诊断

- 临床表现
- 增强 CT——占位效应
  ——脑室扩张

处理

早期处理：

- 大剂量激素——地塞米松，16mg/d
- 静脉注射甘露醇（20%甘露醇溶液 100ml静注超过 1～2 小时）

进一步处理：

- 预后差的患者应继续应用皮质激素
- 姑息全脑放疗——目前尚无明确获益的证据
- 单发病灶，可考虑手术切除

治疗

原发中枢神经系统肿瘤伴随颅内压升高时需要有组织学的诊断。如果患者病灶的位置不宜手术，且伴有脑积水时，可考虑脑室分流术。因为不同的组织病理类型有不同的治疗方法，我们应尽一切可能去获得组织病理学证据。

高分化的脑胶质瘤（即使复发时）偶尔会存在囊性结构，引流其内容物，会迅速缓解不断升高的颅内压。

恶性脑脊膜炎患者不仅有颅内压升高的表现，而且常伴颅神经麻痹，这往往是上皮细胞肿瘤预后不良的征兆。但是一些原发中枢神经系统肿瘤尤其成神经管细胞瘤和松果体肿瘤也会发生，MRI可以证实脑膜肿瘤的部位。行 CT检查排除脑积水后只要能在脑脊液中找到恶性细胞，就可明确诊断。另外腰穿之前需做 CT 检查除外脑积水。

（鲁志豪译　李　洁　李　健校）

第 36 章　　喘鸣

病因　436
诊断　436
治疗　437

喘鸣指高速气流通过狭窄上呼吸道时发出的高调啸鸣音。它是由喉部或位于其下的气管或主支气管部分阻塞所致。由于喉部的解剖学原因，声带或其上部的阻塞可引起明显的吸气性喘鸣，而声门以下或气管阻塞可造成吸气和呼气双相喘鸣。

病因

喘鸣可由良性及恶性疾病所致。非恶性疾病包括吸入异物、气管狭窄（如气管切开术后）或双侧声带瘫痪（如甲状腺手术后）。恶性原因可能是：

- 直接原因　巨大的上呼吸道、喉部、下咽部、声门下部及气管原发肿瘤，支气管肿瘤如发生于气管分叉处并侵犯气管隆突也可出现相似的症状
- 外在原因　甲状腺肿瘤，尤其是还原成形术后的甲状腺肿瘤。任何造成纵隔淋巴结肿大的肿瘤，如霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤及转移性肿瘤

诊断

- 临床症状
- 潜在恶性的特征：甲状腺肿大、杵状指和体重减轻
- 胸部 X线片 ——纵隔（淋巴结）增宽
  ——早期肺癌
- 间接的喉部检查（肿物的活动性）

- 纤维喉镜检查
- 支气管镜检查——组织学／细胞学检查
- CT扫描
- 纵隔镜检查

治疗

喘鸣的治疗是根据其病因进行的。然而对于大多数恶性喘鸣（尤其是比较厉害时），应该给予大剂量的甾体类药物（如地塞米松 12～16mg），以便减轻肿瘤所致水肿，减少气道阻塞。可根据动脉血氧含量进行估算追加氧气的需要量。

对于一些严重的情况，如上呼吸道肿瘤或进展期甲状腺肿瘤所致喉部阻塞，在进行适当的治疗之前可能要行紧急气管切开术以保护呼吸道。对于体积较大的外生性喉部肿瘤，在治疗之前通过激光进行肿瘤减容可能是有效的。

纵隔淋巴结肿大压迫所致的喘鸣，其治疗跟肿瘤自身的特点有关。非小细胞肺癌患者应给予紧急的姑息放疗。也有人认为放疗初期可能会加重肿瘤性水肿，因此这些病人都应该给予激素。小细胞肺癌或恶性淋巴结压迫的病人通常对化疗有反应。这些病人中可能有很少一部分最初对放疗有效。然而在紧急情况下，若病人有严重的呼吸抑制而无明确的组织病理学证据时，可以采取放射治疗。

肿瘤侵犯气管时，激光电灼疗法、气管内支架和大剂量气管内短距离放射治疗也可能有效地减轻症状。

（张纪锋译　李　洁　李　健校）

第 37 章　急性失血

评估　438
治疗　438
妇科大出血　439
头颈部出血　439
胃肠道出血　440

对于肺癌患者来说，大量失血（咯血）常常很快就会导致生命停止。出血原因主要为胸腔大血管被肿瘤侵蚀。其他原因还包括肿瘤的肺或支气管内膜转移。在病人有肺部阴影存在时，也应该考虑到非恶性的原因，比如肺栓塞或肺部感染。

评估

首先要判断是否需要积极的抢救措施。

对于终末期病人来说，适当的镇静是非常重要的。抢救被认为是应当的，要快速评估有无血流动力学的异常及凝血功能的障碍。血小板和纤维蛋白原水平降低合并纤维蛋白原降解产物增高提示弥散性血管内凝血的存在。胸部 X 线片和支气管镜检查将帮助我们找到主要气道和肺组织的损失部位。

为了决定何种程度的抢救是适当的，我们应该对病人的一般状况和耐受程度进行合理的评价。

治疗

输血后应该用晶体补足血容量。对于有呼吸循环功能障碍的病人来说，中心静脉压的测定可能是必须的。也有些病人需要补充血小板和凝血因子。根据不同的病情应该区别对待。放疗对大部分的肿瘤性出血都可能有效。短疗程的治疗如 20Gy，分 5 次，

甚至单次给予 8Gy 都是可以的。

内镜下短距离放射治疗也是一个有效的措施，尤其是对于那些曾接受过放射治疗的病人。在内镜可及的地方也可以直接内镜下治疗止血。内镜下注射硬化剂对于大血管出血有时候也是有效的；小血管出血可用 Nd:YAG 激光治疗。在一些严重的、比较顽固的病例，支气管动脉造影和选择性动脉栓塞可能是必要的。

妇科大出血

在子宫、宫颈和阴道等处初发或反复出现的息肉可导致反复少量的出血或危及生命的大出血。出血部位的不同可导致不同程度的出血。对晚期病人来说，大出血可能是病情发展的最终结果。

当更详细的治疗方法确定后，阴道压迫可能是一个有效的方法。短距离放射治疗对于子宫和宫颈出血是最好的治疗方法。一个中心管被插入子宫腔，二个卵圆形的管子被插入阴道弯曲处。然后装上 ^{137}Cs。如果病情需要可以在稍后用外部光柱进行放射治疗。

阴道出血更多是来源于出血性转移。可以先把阴道镜塞进去，然后装上钯或者利用外部光柱进行放射治疗，一般给予 20Gy，分 4～5 次。对于一些严重的病人，可能要利用外科手段结扎回肠内动脉的分支来达到止血的目的。

头颈部出血

头颈部肿瘤出血可以是小量反复、不影响血流动力学稳定的出血，也可以是颈内动脉被侵犯所致“颈动脉破裂”。后者在数分钟内就可致人于死地。“先兆出血”可以在这种大出血之前发生。

小量反复出血可以因为肿瘤内小血管退化所致。症状可以表现为临床不适。出血也可以来源于皮肤溃疡的粘膜表面，或者来源于手术后的吻合口出血。

大量出血来源于主要血管（动脉或静脉）被侵蚀。它可以见于反复发作的疾病（常常在颈部手术后），也可以见于以前被忽视的初发疾病。颈部的大量出血大部分见于淋巴结转移导致颈部主要血管被破坏。

治疗

反复小量出血有时候可以通过 CO_2 激光止血，只有血管直径 <0.5mm时这种治疗才有效。大血管需要用 Nd:YAG 激光治疗。这种情况下，应该进行积极的抢救，用血浆和晶体补足血容量

对于那些好几天才能止血的病人来说放疗是姑息治疗的主要措施。有的病人表现为大出血伴血流动力学改变，这种病人常需要进行有创性的治疗。即使伴有 T_3/T_4 损害的病人其 5 年生存率也可以达到 25%

胃肠道出血

胃肠道肿瘤所致急性失血要比缺铁所致慢性失血少见。它可以作为一个症状，或者发生在未治疗的重症患者的疾病终末期。大出血最常发生于初发肿瘤或作为其局部并发症。未进行化疗和凝血因子缺乏，如果再合并有肝损害，可能会加重出血。腹膜转移是急性出血的少见原因，恶性黑色素瘤可以转移至小肠。

临床症状依据其病变部位可表现为：出血不止、黑便或者直肠新鲜出血。

治疗

不同病情选择不同的治疗方法。大部分来源于胃肠的出血可给予放射治疗，尽管活动性器官（胃或小肠）更加难以定位。

少数来源于局部肿瘤的急性胃肠道出血可以采取外科治疗。

（张纪锋译　李　洁　李　健校）

第 38 章　　梗 阻

肠梗阻　441
输尿管梗阻　443

肠梗阻

病因

肠梗阻主要发生于盆腔肿瘤，常见于卵巢癌（6%～42%）、宫颈癌（5%）和结肠癌（10%～30%）。其原因可以是由于腔内疾病（最常见于结肠癌）或者是壁外肿物的压迫。卵巢癌和宫颈癌经常会伴有多个水平的梗阻。早期肿瘤病人的梗阻可以是由非恶性原因所致，如粘连或者便秘。

梗阻可以是完全性、亚急性或者功能性的；还可以是间断性的梗阻。肿瘤或者药物（如长春新碱）导致自主神经功能异常、肠系膜神经丛直接受累或者是穿孔所致的梗阻均可以导致功能性肠梗阻。

临床表现

- 症状——恶心、呕吐、腹部绞痛、便秘和肠鸣音亢进
- 体征——腹膨隆、脱水、震水音和肠鸣音异常
  - —胃输出梗阻
  - ——大量喷射性呕吐
  - ——大肠梗阻和呕吐便性废物

辅助检查

仰卧位腹型观察可以帮助诊断，便秘时也可以表现出来。诊断不清楚时可以依靠胃肠气钡对比显像。有的病人需要做手术，

但是梗阻的程度或是病变的部位不确定，此时 MRI 可以有很大帮助。病人的预后可以通过脱水和电解质紊乱的临床与生化评估来预测。

治疗方法

外科手术是积极治疗的一线方案。对这些病人通常都会采取静脉输液和胃肠减压，实际上如果不手术的话，做这些也不是常规治疗所必需的。有时候可能会因为患者不同意手术，或者是病变程度的原因而不能采取手术治疗。激光治疗可以用于解除食管、胃和结肠癌的梗阻。但是，采用此方法需要进行反复多次治疗。成形管或者可扩展金属支架也可以考虑应用，特别是用于食道和食道-胃病变。

内科治疗

对不能手术的肠梗阻病人可以进行内科治疗，从而使这些病人能够在家中获得照顾，并能少量进食。治疗的方法主要是取决于肠梗阻的类型，亚急性还是完全性的。这种治疗的目的是去除恶心的不适感和减少呕吐的次数，从而使病人能够接受。

恶心、呕吐、疼痛和便秘这些症状可以通过内科治疗达到减轻的目的。胃肠梗阻的病人口服药很难吸收，应该采用皮下或者直肠给药的途径。

疼痛

绞痛可以给予解痉药来缓解，如丁溴东莨菪碱 80～120mg 24 小时持续皮下注射。如果存在绞痛，需避免应用激肽类止吐药如胃复安。癌性或者转移性腹痛通常需要胃肠外止痛药，如通过注射泵 24 小时皮下注射海洛因或者芬太尼。

恶心和呕吐

部分梗阻且不伴有绞痛的病人可以用胃复安 80～120mg 24 小时皮下注射，可以刺激有效的胃肠蠕动。还可以联合应用地塞米松 16mg/24h，减轻肿瘤周围水肿同时还有止吐作用。呕吐控制后可以适当应用导泻剂。

如果是完全性梗阻或者伴有绞痛存在，可以用赛克利嗪 100～150mg/24h 皮下注射，同时与丁溴东莨菪碱合用。也可以应用氟哌啶醇 5～15mg/24h。氟哌啶醇、赛克利嗪和丁溴东莨菪

碱都可以同海洛因在一个输液泵混合注射。

左美丙嗪，是一个高度特异性的 $5HT_2$ 拮抗剂，对其他呕吐途径受体也有抑制作用可以与前述止吐药选择应用，它同样也易与海洛因混合。如果呕吐持续存在可以用善得定（一种生长抑素类似物）300～600mg/24h持续皮下注射。善得定可以抑制电解质分泌，促进其重吸收，从而促进肠内水分的吸收。由此可以有效的缓解扩大的肠管的压力。

难治病例可以考虑短期应用鼻饲管。如果所有的办法都不能控制呕吐，导致了病人虚弱，此时一定要考虑到行排泄性胃造口术，同时需要重视病人的预后、当前状况以及个人的意愿等。行胃造口术的病人可以根据需要进食一些可以通过所造的口排出的液性食物。

输尿管梗阻

病因

以下为癌症患者导致输尿管梗阻最常见的原因：

- 前列腺或膀胱肿瘤导致尿道或输尿管口阻塞
- 宫颈癌或其他肿瘤侵犯盆腔导致低位输尿管梗阻
- 大动脉旁淋巴结或腹膜后肿瘤压迫输尿管
- 一侧或双侧输尿管的移行细胞癌
- 手术、化疗或放疗之后的纤维化

症状

单侧输尿管的进行性梗阻通常是无症状的，仅能通过 X 线检查发现肾积水急性输尿管梗阻可以导致患侧腹部痉挛性或钝性疼痛，并且可以沿着 L_1 神经根的分布区放散。双侧输尿管进行性梗阻时会导致血清尿素氮升高超过 25mmol/I ，最终导致无尿和肾衰，并伴有嗜睡、意识模糊、恶心及抽搐等症状。

辅助检查

针对不同患者可以选择性应用腹部超声、经静脉泌尿系造影（尿毒症的患者）、膀胱镜和逆行输尿管检查，同位素肾图（评价每侧肾的功能）以及腹部 CT 扫描帮助诊断。腹部 CT 与经静脉造影联合作为一个检查应用可以获得更多输尿管以外病变的

信息。

治疗措施

膀胱出口梗阻可以导致急性尿储留或者慢性梗阻，尿道或者耻骨上插管可以缓解梗阻带来的溢出性尿失禁。前列腺或膀胱肿瘤的姑息切除可以有效的缓解症状。

输尿管减压可以通过以下措施来完成：

- 经皮肾造口术（置入或不置入支架）
- 膀胱镜和逆行置入内置的输尿管支架

经皮肾造口术只是一个临时措施，适用于如下情况：

- 未诊断的恶性疾病
- 前列腺或者子宫颈的原发疾病通过有效的治疗措施有缓解可能的

晚期肿瘤病人可以通过肾造口／输尿管支架置入达到缓解症状从而获益。然而，由于肾造口导尿要保留数个月之久，因此容易出现排异反应、感染以及造口处瘘管。双螺旋输尿管支架可以用于长期的肾造口。其并发症包括短暂的菌血症、脓毒血症和阻塞性硬结。

（陆　明译　李　洁　李　健校）

第 39 章　生化学异常

引言　*445*
恶性高钙血症　*445*
低钠血症　*448*
高钾血症　*448*
肾小管功能异常　*449*
高血糖和低血糖　*449*
总结　*449*

引言

肿瘤以及肿瘤的治疗可以导致广泛的代谢问题：

- 高钙血症
- 低钠血症
- 高钾血症
- 肾小管功能异常
- 高血糖
- 低血糖

生化异常早期的症状可以很轻，而且与主要疾病的症状难以鉴别。然而，毫无疑问它们对生存质量有不利影响，严重时可以威胁生命和导致肿瘤急症。

恶性高钙血症

- 所有肿瘤中大约有 5%～10%伴有高钙血症
- 其中最常见的肿瘤是乳腺癌、骨髓瘤和肺磷癌
- 如果血清钙超过正常的 5 倍，则在经肾滤过时，肾脏不能排泄多余的钙，继而导致高钙血症

- 血清钙超过 3.0mmol/l 将导致胃肠道、中枢神经系统和肾脏功能异常
- 有效的治疗可以改善生活质量

病生学

参与恶性高钙血症产生的机制包括骨钙重吸收和体液中高钙因子的不断释放，伴或不伴有骨转移。局部骨质溶解导致的高钙血症是由于肿瘤细胞产生细胞因子，特别是肿瘤坏死因子、前列腺素和生长因子，这些物质激发前列腺的功能，而甲状旁腺激素相关肽是体液中最具特征的升钙物质。

一些肿瘤如鳞状细胞癌，体液机制是占主导地位的，而另外一些肿瘤如多发性骨髓瘤，溶骨性破坏起主要作用。乳腺癌则是二者均起到重要的作用。脱水也是一个导致高钙血症的重要的因素；钙是一种潜在的利尿剂，可以导致水盐的丢失。

骨髓瘤患者本周蛋白的沉积导致了肾脏损害。一些淋巴瘤产生维生素 D的活性代谢产物，导致了肠道钙吸收的增加。

临床特征

- 肾衰竭
- 心率失常
- 甲状旁腺素异常升高主要见于非恶性原因，如甲状旁腺功能亢进，很少出现在恶性疾病中

治疗

主要的治疗原则是补液以保护肾小球功能，应用药物抑制溶骨性破坏的钙吸收。有可能的话，可以采取特效的抗肿瘤治疗。个别时候，切除肿瘤后高钙血症时肿瘤分泌的体液因子的血清水平可以得到纠正。然而，典型的高钙血症主要是发生于肿瘤晚期，治疗以姑息为主。

除了少部分伴有维生素 D代谢产物升高的淋巴瘤病人（通常是 T细胞型的）外，恶性高钙血症的患者肠道钙的吸收通常是减少的。这些病人不必注意食物中钙的含量，饮食不必限制。高钙血症的患者应避免对血钙可能沉积的部位制动，其原因是缺少承重作用可以增加破骨细胞活性从而减少骨质形成。

高钙血症的患者必然有脱水存在，最少需要补充 3～4l 的生理盐水来保护肾小球功能，增加泌尿系统钙的排泄。补液还可

以减轻高钙血症带来的症状，但是很少能够完全控制。

表 39.1　高钙血症的症状和体征

症状	体征
胃肠道	
恶心	
呕吐	
厌食	
便秘	
肾脏	
多尿	脱水
口渴	尿毒症
高钙血症	
肾钙质沉着症	
神经系统	
昏睡	肌无力
嗜睡	昏迷
虚弱	意识混乱
定向力障碍	发音障碍
视觉障碍	反射减退
疼痛	

一直到上个世纪 90 年代以前，针对高钙血症的治疗主要依靠降钙素和光辉霉素抑制破骨细胞活性，但是之后出现的双磷酸盐大大的超过了前两者的作用。肾上腺皮质激素也广泛用于高钙血症的治疗（但是不包括激素反应性肿瘤），可以轻微增加静脉补液的效果。

- 选择性抑制破骨细胞活性
- 高钙血症的药物选择——氨羟二磷酸二钠和氯屈膦酸二钠
- 高效性（90%达到血钙正常）

- 副反应——短暂发热和低钙血症
- 紧急情况下需要经静脉途径
- 之后维持口服治疗

低钠血症

血清钠低于 130mmol/l 常伴有乏力、意识混乱、头痛、嗜睡和癫痫发作。肿瘤病人最可能导致低钠血症的原因是肿瘤细胞产生抗利尿激素。小细胞肺癌是伴有低钠血症的最常见的肿瘤，良性肿瘤、淋巴瘤、白血病和胰腺癌也占一定比例。在癌症治疗上应用细胞毒药物，特别是异环磷酰胺、长春新碱和高剂量的环磷酰胺也能够刺激抗利尿激素的产生。其他导致低钠血症的原因还有肺炎和颅内压升高。

检查可以发现含有异常高钠的尿液不断排出，尿的渗透压超过了血浆的渗透压。

治疗包括限制摄水量，每天大约 500～700ml，地美环素（在肾小管水平抑制抗利尿激素的活性），严重威胁生命的情况下可以在密切监测下缓慢静注 3%的高涨钠。

高钾血症

肾功衰竭是导致高钾血症最常见的原因，但是在治疗肿瘤时需要考虑到其他的原因。最重要的也是可以预防的是溶瘤综合征，其发生于有效的化疗造成肿瘤细胞快速崩解时。溶瘤最易发生于高分化淋巴瘤、白血病和胚胎滋养层细胞肿瘤，大量的肿瘤细胞溶解释放出细胞内成分进入血液循环，主要是钾和磷，同时血液中还有细胞蛋白崩解，产生尿酸。尿酸结晶可以沉积在肾小管，如果不采取合适的预防措施可以导致急性尿酸性肾病。

溶瘤治疗的关键在于预防，对那些已经预见到对化疗反应敏感的病人，应该大量静脉水化，给予碳酸氢钠保持尿液碱性化，提前服用别嘌呤醇预防尿酸性肾病。

严重的特别是急性高钾血症可以导致心律失常和心跳停止。此时需要紧急处理，静脉输注葡萄糖、胰岛素、碳酸氢钠以及 10%的葡萄糖酸钙来纠正酸中毒和促进钾进入细胞内。个别情况下需要血液透析。

肿瘤患者高钾血症的其他原因还有败血症、肾上腺功能不足（通常是继发于糖皮质激素的停用或者肾上腺被肿瘤破坏）、骨髓移植后的急性移植物抗宿主反应以及药物原因（特别是利尿剂螺内脂)。

肾小管功能异常

正常情况下肾脏可以有效的保证电解质浓度的维持。然而细胞毒药物，特别是顺铂和异环磷酰胺，可以严重破坏肾脏的功能，导致肾小管功能异常，随着尿液损失过多的钙、镁、钾和钠。电解质的损失导致了嗜睡、便秘和意识混乱，严重的出现癫痫发作。接受这些药物治疗的病人需要常规监测电解质浓度，必要时采取替代物治疗。

口服钙和维生素 D可以维持尿钠水平和低镁血症的长期治疗，甘油磷酸镁口服制剂由于其很少发生腹泻而优于其他镁剂。

高血糖和低血糖

糖代谢的紊乱可以出现于肿瘤的治疗过程中。糖尿病病人应用肾上腺皮质激素会导致血糖的升高和胰岛素需要量的增加，而食欲下降、恶心和呕吐容易造成病人低血糖。

胰岛素的不适当生成来自于胰岛细胞瘤和胰腺 APUD 肿瘤，然而还有一少部分大的转移瘤，特别是转移至肝脏的，可以产生胰岛素生长因子样物质（尤其是在治疗有效时）释放到循环中。

总结

癌症的代谢问题是生化学的重要现象。对相关病理生理过程的猜测和了解，以及了解这些问题的预防和处理对研制有效的癌症治疗药物是至关重要的。

（陆　明　朱丽红译　李　洁　李　健　肖绍文校）

第六部分

未来之路

第 40 章　新的治疗策略　453
第 41 章　癌症的基因治疗　469

第 40 章　新的治疗策略

新药发现　*453*
新药发展　*458*
放射治疗的新方法　*461*
靶向放射治疗　*465*

新药发现

引言

新药的发现和发展过程经历了一系列革命性的变化，这基于以下三方面的因素：

- 在过去曾一度非常成功的传统的细胞毒性抗肿瘤药物对人类实体肿瘤的疗效以及治疗指数已经进入了一个平坦稳定期
- 随着肿瘤分子生物学的发展，新的分子靶向治疗已逐渐为我们所认识
- 各种新技术的应用，一方面提高了试验药物的质量，另一方面也加速了新药的开发和发展

早期新药发现的途径

在过去的 50年间，发现新药的主要方法是筛选出一系列的化合物（包括天然的和人工合成的化合物），这些化合物不仅对培养基中的肿瘤细胞具有细胞毒性，还对患肿瘤动物具有抗肿瘤活性（比如说肿瘤生长抑制或宿主生存期的延长）。这种方法显然是很成功的。由此人们发现了大部分现有的主要的抗肿瘤药物，并使之应用于临床，比如说烷基类、蒽环类、拓扑异构酶抑制剂以及微管干扰药物。

有影响力的美国国家癌症研究所（National Cancer Institute）运用的方法学的演变反映了药物筛选法的发展历程。早些时候，筛选主要是针对小鼠的白细胞 P338 或 L1210 模型。但某些已证明对白细胞以及淋巴增殖性恶性肿瘤具有活性的药物对实体肿瘤的疗效往往并不确切。因此，在上世纪 70 年代中期后，可移植的鼠实体肿瘤以及后来的人异体移植性肿瘤被用作二级筛选 10 年之后，由于人类癌症受到更多的关注，人们引入了活体肿瘤组内的 60 个细胞系作为初级筛选对象。继而，更富有前景的动物试验开展起来了。

在某些情况下，筛选出的化合物的性能通过临床前期及临床期试验而不断得到改进。换句话说，一系列跟化合物母体相似的药物，无论是已投入使用的还是新合成的，均因疗效的改善而被重新评估。

这些早期的方法是很有实效的。这些有效方法的研究大部分后来才引进到细胞毒药物开发中来。但也有例外，那就是抗代谢和抗激素药物的开发。此时，化合物往往被设计成某种酶靶（如叶酸脱氢还原酶、胸腺核苷酸合成酶及芳香酶）的抑制剂或者某种受体阻滞剂（如雌激素和雄激素）。因此，初级筛选要为试验的生化模式服务，而且与所期望机制的一致性检验的研究中，可以包含在随后的体外及体内试验中（如胸腺核苷酸合成酶的逆转以及芳香类激素中的雌激素水平）。

当前新药发现的途径

过去几年的趋势是开发针对特殊的分子靶（例如某种特定的致癌基因产物）的某种特定药物。针对这些靶点，药物的作用会产生特殊的生物学的或表型的效应（如增殖、细胞周期的抑制、细胞迁移、侵袭性、血管生成及转移的抑制，或诱导凋亡或分化），而不是普通的细胞毒性或抗细胞活性作用。

目前、这种新的分子靶向技术已成为制药厂和生物科技公司开发药物的主要手段。当前以这一方法为基础进行的新药开发可以分为以下几个阶段。

靶体的识别和确认

目标是识别出直接导致肿瘤发生和进展的基因及其同源蛋白。当变异或者异常表达的基因被识别后，就可以进行各种试验来确认这个靶点。这些试验将会证明这些基因或蛋白确实在疾病

的进程之中有所表达；而且，对这些靶点的药理学干预将起到抗肿瘤的效果。

对人类及其他生物的基因工程研究已使得对肿瘤中新的靶分子的识别发生了革命性的变化。人类所有的 30 000 个基因已经在 2001 年 1 月的《Science》（《科学》）和《Nature》（《自然》）杂志上公布。确定各种基因在人类肿瘤发生过程中的特异性作用需要我们进行家族性以及散发性肿瘤的分子学研究，以在基因水平上揭示恶性肿瘤的发病机制。一个明显的例子就是一些基因如 *APC*、*ras*、*p53* 以及匹配错误的修复蛋白在结直肠癌的发病中发挥着关键的作用。

目前，有多种技术可以用于靶点的确认。这些包括转染、基因敲除和敲入、抑制性抗体的微注射、主要负性架构、反义架构、寡核苷酸链、抑制性多肽以链以及某些药理学因子，它们通过临床资料把基因突变变异与临床结果联系起来（如卵巢癌和乳腺癌中 EGF 和 erbB2 受体的过度表达）。

靶分子的选择与下列因素有关：靶点组合被确认的力度、人类肿瘤中基因异常的发生率以及实行药理学干预的技术可行性。例如，有些酶类诸如激酶和蛋白酶较蛋白质-蛋白质交互作用更容易被药物所抑制。

引物的识别

这一阶段的目标是识别出有抗靶分子活性的某些化学结构。共有两种方法可以完成。第一种方法是对大量具有化学结构多样性的样本进行自动化的高效检验。这里，化学多样性及识别速度都可以用智能的组合化学合成手段来提高。第二种方法建立在已知底物或配体基础之上，或对靶点本身结构有选择性的进行 X 线晶检或核磁检查。

引物的优化

在这一阶段中，目标是纯化引物并改进它的某些特性（如溶解性、活性和选择性），此外还要消除那些我们不愿意看到的特征。这是在靶点结构上出现生物学效应之后通过制备引物的化学衍生物和相似物来完成的。它还包含有“制备和检测”这样一个反复的过程，这种过程让我们对结构和功能之间的关系有了更深的认识。智能试验设备可以较快地制作这些相似物。

检测的流程

引物识别和优化成功的关键是检测的流程。这个流程是一系列的分级安排的检测和筛选（通常是生物学的），它们通过反复的“制备和检测”过程，使得其化学结构得到渐进式的优化，以得到一个理想的结果在药厂，理想的结果通常是得到靶点的模式图，后者列举了所期望药物的本质的和一些理想的特性。这可以用来解释生物学效应的机制，并且提供其物理化学成分、活性、选择性、药代动力学和治疗指征。检测的“瀑布”流程必须是可靠的、快捷的和有效的。

初级的筛选办法往往是通过一些生化检测来实现的，后者使用重组蛋白靶点或基因工程细胞链。选择性筛选的同时，还常伴有用以确认生物学效应的检验或找到它们在完整细胞内的替代物。理想的情况下，某种检验应该可以用来证实这种效应是通过理想的细胞模式来实现的。人们通常喜欢在培养基中探究抗肿瘤活性。

把药物在培养基中的活性转化到完整动物的药理学效应是一项很有挑战性的工作。后者要求这种化合物能够表现出强大的药物特性，因此那些药物代谢动力学／ADME（吸收、分布、代谢和排泄）不充分的化合物将会受到限制。对血药浓度的筛选非常有用，这种检测把各种化合物的混合物放在黑盒中或者把不同浓度的同种药物混合，以取得较高的疗效。

当前，美国癌症研究所以及其他一些机构正在对应用体内及体外空纤维法进行的混合测试进行评估，在了解抗肿瘤所需要的最小血药浓度方面已经取得了一些进展。

测试的最后阶段是寻找异体移植性肿瘤的生长得到抑制或消退的证据。通过探究生物学效应，一些综合性的测试诸如直视或者转移模型，变得非常有用。转基因鼠模型也是很有价值的，因为它可以代替非肿瘤位点。

通常，至少要在一小组的肿瘤（包括异体移植性肿瘤）中找到药物有效的证据。理想状态下，这些肿瘤因为具有分子靶点、通路或其他特征而别具一格。当从一系列的、能表现出靶点特征的、有潜在临床价值的候选物中进行筛选时，这样一个肿瘤组具有特殊价值。另一种选择是对 NCI 的体外途径进行修正，后者的化合物是根据敏感性与分子参数的相关性而选择出来的。

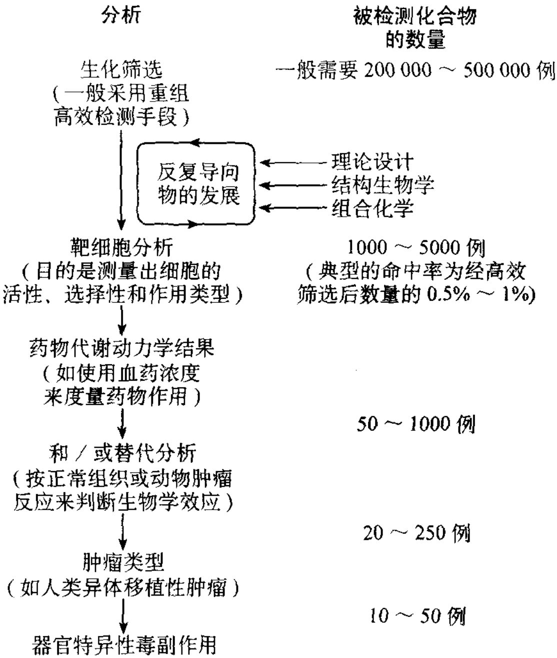


图 40.1　当前研究所采用的以机理为基础的药物发现的“瀑布式”检测流程

临床前药物发现

紧随着潜在的临床候选物的挑选，必须展开各种临床前期药物性能发现工作。

公式　公式的选择受溶解度、稳定性和剂型要求（例如急性、间断口服对慢性一般口服剂型）的影响。具体手段包括各种混合溶剂以及新的药物释放手段（如脂质体）的使用。

临床前期药理学研究　更多细致的药代动力学／ADME 研究在本阶段开展这将确定体内（一般为啮齿类动物）药物的分布和消除的速度及途径，后者还包括主要代谢物的识别。

临床前期毒理学研究　它经常是 I 期临床试验之前的最后一

步。临床前期毒理学研究的目标为：

- 器官毒性的定性及定量研究
- 毒性的可逆性
- 安全的起始剂量

临床前期毒理学研究应该尽可能的反映出公式、服药时间、服药途径以及药物的剂量或浓度特征，这些研究结果都将会在病人身上应用。各国的精度标准可能会有差异，但在啮齿类动物（如家鼠）身上，大致有两个步骤来确定最大耐受剂量和 10%致死量，而对于小鼠及狗，则需要延长试验期。在不同物种之间，很难预料器官特异性的毒副作用，因此主要的目标仅仅是在人身上确定一个安全起始剂量。

结论

尽管在方法学上出现了很多重大进展，但新药发现和发展的过程（从确定新的目标到批准上市）仍然需要花费 7 年左右的时间。成就的取得需要不同学科团队的紧密合作。目前，抗肿瘤药物的发展趋势已从经验性的筛选转移到主要针对导致肿瘤的特定的分子异常进行处理。我们已经筛选出一系列令人振奋的新药，正在等待临床评估。

新药发展

一旦发现某种新的抗肿瘤成分，人们就会对它的化学结构、药理学及药剂学特性进行优化。在进入临床试验之前，该药物必须经过一系列严格的试验阶段，有严格的规范，以保证临床前期和临床期资料的质量，保障试验对象的安全和权利。因此，试验者还应当考虑到药物试验所在国家的立法部门的相关法规的要求。

新药

理想的药物应对其靶体（如 VEGF 受体酪氨酸激酶）具有较强的作用活性，而对其他靶体作用最小，该药物还应该具有水溶性，且其理化性质在粉剂状态和溶液中都很稳定。药物的说明应保证该药具有确切的疗效，且符合当前的相关法规（如 ICH 条例）。应发展稳定的试验方法，以提高检测药物以及其降解产物和中间产物的敏感性和准确性。

理想状态下，考虑到需要得到药物的纯化和杂质水平（包括溶剂、合成的中间产物和降解产物）的资料，应该进行多批试验以保证合成的路径的可靠和资料的连续性。但如果不能进行多批试验，第一批用于临床前期及早期临床期的样本量需要足够大。

公式

公式就是把生药转变为供病人使用的剂型（如用于静注、肌注和皮下注射的针剂和安瓿）的过程。给药途径的选择应该与药物的生化及理化性质相符，并且保证在该途径下药效最强。例如，静脉给药途径要求药物能够在生理性的 pH 值下溶解，而口服药则要求其在酸性环境下稳定。在某些情况下，有必要添加一些赋形剂来提高药物的溶解性或稳定性。一旦这种假定的公式被研制出来，赋形剂中成分的稳定性必须能够保持 3个月（其中 1个月在盐溶液中)。

无论是生药组，还是最终产品组，都必须在多种环境下进行长达 3年的稳定性评估。当新药进入临床后，这些试验数据将会被用于确定药物的保质期。另外，还应该确定药物的稳定性以及与某些辅助部分的兼容性（如与包装塑料之间的粘性），这样才可以在说明书上提供该药最合理的使用方法（如溶解后 2小时内使用或避光使用)。

药理学研究

在新药进行 I期临床试验之前，应该确定它的药理学特性。这是为了确保有足够水平的药物释放，以取得期望的疗效，并按推定的机制发挥作用。

临床前期毒理学研究

在临床试验开始之前，必须进行临床前期毒理学研究。这是为明确新药的安全性、副作用以及毒副作用的可逆性，并且为 I期临床试验阶段确定一个安全的用药起始剂量。这些研究通常在两种物种中进行，一种是啮齿类动物（小鼠或大鼠），另一种是非啮齿类动物（狗）。英国的肿瘤研究计划则是基于广泛的经验——率先把抗肿瘤药应用在单纯的啮齿类动物身上而进行临床早期毒理学研究

已经进行的研究的设计，应该与有疑问的药物相适应。给药的途径和时间应该与 I期临床试验的规划相似，并且给药方式应

该采用临床公式。

如果新药毒性不大，或是在最大给药剂量（MAD）下，最初的研究应该确定药物的最大耐受剂量（MTD)。当剂量与体表面积（如 mg/m^2）相关时，临床试验的起始剂量往往是两种物种中最敏感者测得的 MTD（或 MAD）的 1/10。

药物毒性方面的研究是通过用 2～3 倍的剂量（MTD 和 MAD的几分之一）治疗成组动物来确定的。每组中的一半动物在用药 1～2 天后接受血液、生化和组织病理学的检查，另外一半动物在为期 28天的恢复阶段后接受同样的检查，用以评估任何毒性反应的可逆性。假如有任何迹象表明某一特殊的药物具有潜在的毒性（如肾毒性），毒理学研究中应该有专门的实验来调查这一情况。来自毒理学研究的数据应用于设计第一阶段临床试验

临床试验

Ⅰ期临床试验的主要目的是测试新药的安全性以及机体对它的耐受性，进而确立最佳给药剂量和给药时间，为Ⅱ期临床试验做准备。次要的目的是得到药物在人体的药代动力学资料以及其在病人体内的效力。

因为抗肿瘤药物的毒副作用，这些新药的Ⅰ期临床试验对象往往是肿瘤患者而不是健康的志愿者。此外，除非新药是专门针对某种特定的肿瘤而设计的，一般任何一种晚期肿瘤患者都可以参与Ⅰ期临床试验。这些患者一般都接受过针对其疾病的常规治疗，但是他们的肿瘤却仍有进展。

应该告知列入试验对象的所有病人所进行的试验并征得他们的同意。在临床试验开展之前，还应该在医院伦理委员会所认可的协议中注明治疗细节、参与试验的患者、用药剂量和数据测量方法等细节内容

Ⅰ期

Ⅰ期临床研究通常是剂量调整试验，其中起始剂量水平是通过临床前期毒理学研究结果计算而来的。起始剂量应足够小，以确保患者的安全，但是又要尽量大，以尽可能减少化疗因用药剂量过低而致治疗无效的患者的数目。

患者通常被分组治疗，在下一组患者中增加剂量之前，一定数目的病人全部接受某一剂量水平的治疗。通常应用每一剂量水

平治疗 3 例病人。然而，在没有发现毒性的情况下，只让 1 个病人接受某特定剂量治疗的试验设计越来越多。

尽管原理是相同的，但提高剂量的方案可以是不同的（如 Fibonnaci 方案、药代动力学导引的剂量方案等），从而达到在无效的、无毒副作用的剂量水平上快速增加剂量（由此减少在该剂量水平上的患者的数量），以达到在有效剂量和／或出现毒副作用的剂量水平上减少提高剂量的速度的目的。

在实验设计上，I 期临床试验的终端评价标准是无毒副作用（MTD 和剂量限制性毒性 DLT），但是非细胞毒性药物除外，这时其终端评价标准可能是通过药物的作用机制所达到的最佳活度，除非首先观察到该药物出现不能接受的毒副作用。例如，抑制了某种酶或血液中某种激素减少。

I 期临床试验结束后，应该明确该药物基本的毒副作用，而其最合适的剂量有待于下一步的试验来揭示。

II期和 III期

除了药物出现了不能接受的毒副作用外，该药物将进入 II 期临床试验，如果 II 期试验成功，则将进入 III 期临床试验。II 期试验的目的是评价药物的疗效，每一个 II 期试验均由患一个特定类型的肿瘤的患者来参与，并且用同一治疗剂量和方案。其中，不仅要继续观察药物的毒副作用，还要观察患者所患的疾病对药物的反应。III 期临床试验的目的是比较新的药物是否是目前治疗该种疾病的最佳治疗。

如果一种新药被证明其毒副作用可以被接受的，并且对一种或几种类型的疾病有效，对于某种特定类型的疾病比其标准的治疗方案有益，那么，这种化合物就将被允许作为一种产品来注册——这需要 10 年的时间来完成。

放射治疗的新方法

放射治疗是一种治疗肿瘤的有效方法。提高肿瘤的受照剂量并减少周围正常组织的受照剂量可以提高肿瘤的局部控制率。放射治疗新技术的目的：

- 通过更加准确地界定肿瘤的靶体积（但不增加周围正常组织的损伤）来提高肿瘤的受照剂量
- 通过提高肿瘤（但不是正常组织）的放射增敏作用来增加

放射治疗的生物学效应

- 应用多种形式的放射治疗方法来提高生物学效应
- 应用可变化的放射治疗方案以增加杀伤肿瘤和正常组织损伤之间的差别

靶向放疗

肿瘤本身的生物学特性为实施放射治疗提供了基础。原则上，这种方法可以根除体内任何部位的肿瘤细胞，但是目前对于许多部位的肿瘤来说，放射治疗仍然处于发展的早期阶段

- 碘（治疗分化好的甲状腺癌）
- 单克隆抗体与癌细胞表面的抗原结合（治疗 B细胞淋巴瘤 ）
- 儿茶酚胺前体类似物 MIBG 治疗神经母细胞瘤
- 生长抑制因子（治疗神经内分泌肿瘤）

由于核素的可获得性和价格低廉的原因而非其物理或放射生物学特性，核素作为靶向放射治疗的重要组成成分直到最近才应用于临床。目前所知道的知识是发射 β射线（例如 ^{131}I 和 ^{90}Y）、半衰期短的 α 射线（例如 ^{211}At 和 ^{212}Bi）或 Auger 发射的放射性核素（例如 ^{125}I），均有很强的杀伤细胞的能力，并可能在临床上起到重要的作用。

靶向治疗可以在以下几个方面提高临床的治疗肿瘤的效果：

- 提高目前已经存在的靶向药物的特异性
- 局部靶区治疗（例如腹膜内）
- 综合治疗
- 通过应用外周血干细胞支持或造血生长因子来减轻治疗的副作用（其中最重要的是放射的骨髓抑制作用）
- 与靶向放疗的其他治疗方法相结合

靶向放疗的有效性在很大程度上依赖于肿瘤增殖形成的克隆所得到的有效剂量，微观剂量学测定研究表明，剂量照射不均匀可能会对治疗的疗效起到负面影响。理想的方法可能是应用放射性核素的“鸡尾酒（cocktails）”疗法或作为外照射的补充靶向治疗。

硼中子捕获治疗是一种特异性的靶向治疗方法，其中无放射性的硼原子可以选择性进入肿瘤细胞内。当一束“慢”中子照射时，硼在肿瘤内局部发射 α 射线，引起等离子照射和 DNA 损伤。到目前为止，对脑瘤的治疗得出的临床结果是有争议的。

改进提高外照射传递技术

如果将射线束集中照射肿瘤，更好地避免正常组织损伤，可以安全地提高放射治疗的剂量。

适形放射治疗

适形放射治疗的步骤包括 3 维图像重建、制定治疗计划并进行质量验证，这种治疗方法可以提高靶区的放疗剂量（靶区的形状常不规则），但是不提高周围正常组织的受照剂量。因为直线加速器的多叶准直器和高电压影像设备的快速发展，使得适形放射治疗得以在许多较大的放射治疗中心迅速发展。早期的临床研究结果表明这种治疗方法可以减少正常组织的副作用和提高肿瘤剂量，如局部前列腺癌的治疗。

调强适形放射治疗

放射治疗射线束的强度在通过照射野时的强度是变化的，这样可以保证一个形状规则或不规则的靶区得到均匀的剂量分布，并且避免周围正常组织的受照剂量过高。调强适形放射治疗基本上可以进一步降低对危险器官的照射。

目前，在全世界有 14 个研究所拥有这项技术，主要治疗颅内肿瘤、头颈部肿瘤和前列腺癌。通过调强加速器或在普通的直线加速器上安装一个特殊的准直器即可以产生这种射线，但是这是一项非常复杂的数字化技术。

术中放射治疗

通过设计好的放射治疗计划，可以在手术过程中直视下进行肿瘤局部的放射治疗。一次手术中给予单次大剂量照射。但是理论上单次大剂量照射的放射生物效应的有限性抵消了这种靶区补量照射（相对于外照射分次照射）潜在的优势。

目前几个研究中心正在开展这项技术。一些研究结果表明可以提高生存率。但是仍然与复杂的线性能量传递理论相矛盾，因此需要进一步的、较大的临床研究来证实这些益处。

放射治疗分次量的改进

通常，肿瘤和危险器官（危险器官指在一次放射治疗过程中限制了线性能量传递安全性的、危险的正常组织和器官）与不同

分次量的敏感性有关。因此，减少每天的分次剂量可以使肿瘤得到更高的总剂量，但是不超过正常组织的耐受剂量，从而提高治疗指数

研究表明对于某些生长迅速的肿瘤（诸如头颈部的鳞状细胞癌）其克隆基因的潜在倍增时间不超过 5 天。这意味着常规分次量的根治性放射治疗的时间不应该被延长。事实上，临床研究已经证实在 2 周内加速放疗（每天 3 次放疗）完成根治性治疗的益处而不是常规的 4～6周或更长的时间

尽管加速治疗和改进分次量的益处非常明确但是它们对总体生存率的影响很可能是适度的，并且仅适合某些类型的患者即使是对于不同的普通病理类型的肿瘤，放射生物学参数，例如潜在倍增时间也有很大的差异。

加速放疗的发展前景非常有意义，利用它可以制定肿瘤的个体化治疗方案

粒子治疗

传统的放射治疗是应用无电荷的电磁照射的有效能量来电离组织内的分子，因此称为电离照射。粒子照射的每单位剂量可以产生更大的电离效应、而且带电荷的粒子还可以产生很好的剂量吸收比。

中子治疗

中子是放射治疗中最常应用的粒子射线，但是目前得到的临床结果仍然存在着争议高线性能量传递（linear energy transfer，LET）在相同的剂量下可以比高压 X 线杀伤更多的肿瘤细胞，这可能更有利于杀伤乏氧的肿瘤细胞。目前，中子治疗在临床上应用于唾液腺肿瘤、前列腺癌、软组织肉瘤、鼻窦肿瘤以及黑色素瘤。存在的主要问题是尚不明确正常组织的后遗症和临床上的优势。

快中子的剂量分布较差以及早期试验性中子设备的射线传递系统可能是阻碍其临床应用的原因。

质子束治疗

质子是一种带电荷的重粒子，由回旋加速器产生，能在组织中传递能量，其生物效应限定在一个很小的、特定的范围内，并在该生物效应范围的末端（常常为毫米）产生“Bragg 峰”。这个峰减少了质子通过正常组织的剂量。应用多束射线可以传递给一小区域以很高的剂量。到目前为止，其应用仍然限制在表浅的

肿瘤，诸如色素层黑色素瘤。高能量的射线可以治疗位置深在的肿瘤，例如斜坡的脊索瘤。

大多数治疗中心是在物理实验室治疗病人，每年大约治疗2000～3000 例。如何更好地选择肿瘤并且提高治疗技术是今后的研究目标。

放射增敏剂

如果选用一些放射增敏剂使肿瘤细胞对放射线更敏感，将会提高局部的控制率。

乏氧细胞增敏剂

乏氧细胞对放射抗拒。乏氧细胞增敏剂理论上可以提高肿瘤细胞的杀伤率。但是多个国际上的随机临床研究表明未得到明显的效果，原因大概是未能进行很好的分层研究和选用乏氧肿瘤。最近，有研究例如替拉扎明（tirapazamine）研究组证实了这个益处，但是对乏氧细胞增敏剂仍然需要进一步评价。

同时放化疗

如果在放射治疗时同时给予化学治疗可能会杀伤更多的肿瘤细胞从而得到明显的益处。原理可能是药物能够抑制 DNA 的修复或者某些药物具有肿瘤放射增敏剂的作用。目前多个临床试验在研究放射治疗与化学治疗综合治疗的最佳形式，以确保这种治疗方法仅提高肿瘤的敏感性而不增加毒性。放射增敏剂选择性地作用于肿瘤细胞。

加热治疗

热疗通过直接杀伤细胞和放射增敏作用提高放射治疗杀伤肿瘤细胞的疗效。热疗与放疗的作用是时间依赖性的，同时治疗其作用最强。目前正在进行多个有关的临床研究。最大限制其应用的地方是需要能传递大于 41℃的设备（例如经由脂质体）。

靶向放射治疗

引言

靶向放射治疗指由放射性核素与肿瘤探针分子（靶向药物）

相结合后选择性照射肿瘤细胞的方法。理论上，靶向药物可以有效发现体内的所有肿瘤细胞，并且仅在发现肿瘤细胞的部位有聚集。真正的靶向药物比理论上的要稍差。实际上，如果靶向药物与放射性核素结合稳定，肿瘤比危险器官就可以得到较高的照射剂量，而且靶向药物也同时具有治疗的作用。这与大多数治疗肿瘤的方法所谓的“治疗比”标准相类似。因此，靶向放射治疗同样有着独特的发展前景

靶向药物

肿瘤靶向剂的治疗基础依赖于正常组织和肿瘤细胞之间的生物学的差异。目前应用的主要有以下几种：

- 单克隆抗体——有限的分布差异能力
  - ——抗原决定簇在肿瘤细胞内的异质性和不稳定性
  - ——在肿瘤肿块内的穿透能力较差
  - ——鼠抗体可引起宿主反应
  - ——对卵巢癌、结肠癌和脑瘤的作用属于中等
  - ——疗效最佳的为 B 细胞淋巴瘤
- MIBG——能被交感神经系统的分泌儿茶酚胺的细胞摄取
  - ——能被神经母细胞和嗜铬细胞瘤摄取
  - ——用于诊断和治疗
- 发展前景——黑色素瘤
  - ——胶质瘤、鳞癌：过度表达上皮生长因子受体的细胞（EGF）

表 40.1　靶向放射治疗的靶向药物

生物学差异	靶向药物	靶肿瘤
抗原决定簇	抗体	多种肿瘤
去甲肾上腺素载体	MIBG	神经母细胞瘤
黑色素合成通路	亚甲基蓝	黑色素瘤
EGF 受体过度表达	EGF	鳞癌和胶质瘤
增殖性差异	IUDR	脑瘤
激素核受体	激素	乳腺癌
基因畸变	寡聚核苷酸	?

放射性核素治疗

能发射 α射线、β射线和 auger 粒子发射器的放射性核素可以用于靶向治疗虽然粒子发射的放射性核素通常会产生部分 γ 射线，但是 γ射线对治疗的影响很小。

靶向放射性核素的物理半衰期必须足够长，以便放射性核素和化疗药物能相结合并能与肿瘤靶细胞相结合。但是，半衰期如果超过了维持这种生化有机结合的时间过长的话，那么，这种放射性核素就不是非常的理想。

实际上，临床上常用的靶向放射性治疗主要是能发射 β射线的放射性核素，如^{131}I 和^{90}Y。^{131}I 的优点是其可获得性、结合容易和临床应用上比较熟悉。^{90}Y 具有物理学上的优点，但是临床应用上不熟悉，结合不够稳定。

α射线的放射生物学效应高，射程短，但是难于获取，半衰期短。到目前为止，α 射线仅限于实验室应用，但已经证实了其令人鼓舞的临床应用潜能。

因为 auger 电子的范围小而需要 DNA 靶向剂，所以 Auger 电子发射器很少用于靶向治疗。

表 40.2 靶向放射治疗的放射性核素

放射性核素	半衰期	发射的射线类型	粒子的范围
^{90}Y	2.7 天	β	5mm
^{131}I	8 天	β	0.8mm
^{67}Cu	2.5 天	β	0.6mm
^{199}Au	3.1 天	β	0.3mm
^{211}At	7 小时	α	0.05mm
^{212}Bi	1 小时	α	0.05mm
^{125}I	60 天	Auger 电子	~1μm
^{123}I	15 小时	Auger 电子	~1μm

需要考虑的放射生物学效应

靶向放疗与传统放疗的区别是：靶向放射治疗为低剂量率照

射、依赖于生物分布和放射性结合物的药代动力学，并与粒子效应以及肿瘤的异质性有关。目前已经用数学模型和实验性肿瘤模型来研究粒子范围的效应，并已得出了有利于临床应用的治疗效果。

综合治疗模式

因为靶向放射治疗有限的靶向特异性（正常组织也同时受到照射）以及全身循环着放射性核素，因此，利用 β射线行靶向放疗会使全身组织和器官受到照射。放射生物模型提示全身的靶向放射治疗可能最好被认为是一种非均匀性的 TBI，使肿瘤细胞比正常组织接受较高的照射剂量。因此，全身靶向放疗对需要姑息 TBI 的患者可能是最适合的治疗，同时应用骨髓挽救治疗（或其他方式的造血因子支持)。

这些因素提示靶向放射治疗、TBI 以及骨髓挽救性治疗相结合的综合治疗模式的可能的益处。计算机可以模拟并研究这种综合治疗的效应，根治不同大小的肿瘤可能需要不同的综合治疗方法。例如，散在分布的单个细胞及很小的微转移灶应用 TBI（或化疗）就有效，而靶向 ^{131}I 可以治疗较大的微转移灶，但对于肉眼可见的大肿块用局部治疗可能是最适宜的方法（放射治疗或手术切除）。

现在这些概念已经用于神经母细胞的治疗，其中，^{131}I-MIBG 的靶向放射治疗与 TBI 或高剂量的化疗相结合。B细胞淋巴瘤应用放射性标记的抗体、TBI 或全身化疗和造血因子支持治疗的综合治疗模式可能是比较适合的方法。

局部治疗

- 靶向剂在肿瘤局部的高度浓聚
- 肿瘤残留灶予较高剂量的放射治疗
- 卵巢癌——腹膜内 ^{131}I 或 ^{90}Y 标记抗体治疗
- 膀胱癌——膀胱内灌注放射性标记的抗体进行治疗
- 脑瘤——鞘内或脑室内注药治疗
- 瘤体内直接注射放射性标记的药物，例如囊性神经胶质瘤

（朱丽红译　肖绍文校）

第 41 章　癌症的基因治疗

基因递给　470
抑癌基因和耐药基因　470
基因的药物前体激活治疗　472
基因免疫治疗　473
反义 DNA 低聚体治疗：阻断基因表达　475
遗传标记　476
未来治疗方向　476
推荐阅读　476

基因治疗是指将遗传物质导入人体细胞并在细胞内表达，从而达到治疗目的的一种治疗方式。新的观点认为，正常人体细胞的生长和控制是平衡的，而在肿瘤细胞中则是失衡的。这些观点与 DNA 重组技术的发展是一致的。目前，将治疗性的 DNA 导入肿瘤细胞的某些新方法已经使基因治疗进入临床试验。

由于大多数肿瘤对目前传统的肿瘤治疗模式存在抗拒，因此迫切需要新的抗肿瘤措施。目前，干细胞基因治疗被认为是不道德的，因而肿瘤治疗进展仅限于将外来的基因导入体细胞（非性细胞）。在英国，基因治疗的临床试验目前受基因治疗顾问委员会（gene therapy advisory committee，GTAC）调控。

表 41.1　肿瘤基因治疗策略

肿瘤基因治疗策略
基因缺陷的体细胞校正
针对突变的肿瘤基因的反义治疗
肿瘤抑癌基因的表达
基因前体药物激活治疗
基因免疫治疗
多核苷酸疫苗
肿瘤疫苗

续表

针对肿瘤和T细胞的生物治疗基因导入 树突状细胞免疫治疗
基因标记
增加正常组织耐受性治疗

基因递给

DNA序列的增加、替换或去除可以通过如下方式实现：

- 通过简单的针头和注射器将裸露的DNA注射进骨骼肌细胞
- 通过脂质体转入DNA（通过血管内、输尿管内、腹腔内或是结肠内等路径）
- 将DNA包裹在金粒子表面，通过气体加压推进皮下（基因枪）
- 通过生物载体如病毒和细菌。通常设计是，病毒一旦进入宿主细胞不会复制。目前这是最有效的基因转移方法

其他的技术包括整个细胞或病毒包膜的融合法、电穿孔法、微量注射法和化学沉淀法，通过这些方法都可将DNA导入细胞。

治疗性DNA（由基因不足的本质决定）要求的转移效率影响着载体的选择。例如，对于基因替换来说，高效的病毒载体比较理想。而对于主要起免疫反应或使细胞对放疗增敏和只需要基因短期表达的，则可通过脂质体导入实现。

这些策略一部分可通过离体方法将治疗基因转入分离的肿瘤或非肿瘤细胞，然后再移植到宿主体内来实现；另一些则是利用某些基因在肿瘤细胞和正常细胞中转录的差异，在体内将基因导入目的肿瘤细胞并使其表达来达到目的（这比离体转移效率低得多）。基因转移的效率也随靶细胞的类型不同而有很大变化（在神经细胞和造血细胞中转染率较低；在肌细胞、成纤维细胞和肝细胞中则较高）。

抑癌基因和耐药基因

肿瘤抑癌基因诸如 *Rb1*、*p53*、*Nm23*、*p16* 或是 *E-cadherin*

的失活可以导致肿瘤的启动或进展。在体内肿瘤模型上，应用病毒载体将这些基因的正常拷贝去置换变异的基因会引起肿瘤抑制和／或恶性表型逆转。另外，结果表明采用基因重建，如野生型 *p53* 基因与化疗（例如顺铂）联合序贯使用，可以起到减少这些细胞系恶性表达的增效作用。

目前，将野生型 *p53* 通过腺病毒转入含 *p53* 突变的头颈部鳞癌的临床有效性正在进行评估之中。

在体外将多药耐药基因 *MDRI* 导入正常骨髓和造血干细胞中，可以产生一种选择性耐受大剂量化疗的细胞群，然后将这些细胞回输入患者体内。通过这种方式，乳腺癌患者和卵巢癌患者中能够耐受更高剂量的紫杉醇化疗。

表 41.2　基因治疗的病毒载体

逆转录病毒	腺病毒	腺相关病毒	疱疹病毒
优点			
小基因组	高病毒	小基因组	高病毒
携带 10kb	携带 8～30kb	携带 4～5kb	携带超过 15kb
稳定的整合			
有效基因传递	高效基因传递	有效基因传递	高效基因传递
		感染未分化细胞	感染未分化细胞
		自然复制缺陷	神经定向
缺点			
免疫源性	免疫源性	免疫源性	免疫源性
获得活化分裂细胞	短暂表达	未完善研究	巨大基因组
承载小的 DNA 序列	携带小 DNA 序列	携带小 DNA 序列	细胞融解酶病毒
随机整合			
引起插入性突变			

基因的药物前体激活治疗

目前，化疗最基本的问题是缺少选择性。如果导入药物激活基因后仅在肿瘤细胞内表达，那么给予某种合适的药物前体则可具高度选择性。已经有不少例子显示，一些基因优先在肿瘤中表达。在某些情况下，分离这些基因的启动子，并与药物激活的酶相结合（自杀基因）。基因的药物前体激活治疗（genetic pro-drug activation therapy，GPAT），也称 GDEPT 和 VDEPT，正是利用肿瘤细胞间基因表达的差异来增加肿瘤细胞特异性破坏

有两种靶向治疗策略可以单独或联合应用，以使自杀基因的表达仅限于恶性肿瘤组织内：

- 转录靶向性是利用肿瘤细胞中基因的调控序列过表达来驱动自杀基因选择性地在肿瘤细胞中表达，例如乳腺癌中的 ERBB2、黑色素瘤中的酪氨酸酶
- 转录靶向性依赖载体特有的转导将自杀基因导入分裂活跃的细胞，例如神经胶质瘤细胞，而不进入临近的正常的中枢神经系统细胞

GAPT 效率的提高来自逆转录病毒和腺病毒成功的定向修饰以及嵌合转录元件的应用。这种嵌合转录因子将强大的组织特异的启动子与组织特异的增强子结合，可以进一步提高靶向性。例如，结合 ERBB2/MUC-1 的转录元件可促使乳腺癌细胞中的 *HSV-tk* 基因表达，与使用单一转录元件使相同的自杀基因表达相比较，更能增加这些细胞对于药物前体激活的敏感性

GPAT 系统另一重要的特征是“旁观者效应”。所谓“旁观者效应”是指由于部分被给予药物前体的细胞存在，结果导致混合种群中的非转导细胞死亡的过程。这一过程的发生主要与药物扩散、活化传输或局部免疫反应相关。这种效应因 GPAT 系统和所研究的肿瘤细胞系不同而变化很大，但是，只要有 2% 的结肠癌细胞被转导，几乎所有暴露于药物前体的细胞都将被杀死。这可能暗示高效的基因转导不是必须的。

目前的临床试验包括神经胶质瘤和恶性黑色素瘤的转导靶向性以及采用腺病毒或逆转录病毒转导或者质粒 DNA 直接注射后的卵巢肿瘤、乳腺肿瘤和间质细胞瘤的转录靶向性。

表 41.3 基因药物前体激活治疗的原体系统

酶	药物前体	活化药物
病毒相关的胸苷激酶	更昔洛韦	更昔洛韦
胞嘧啶脱氨酶	5-氟胞嘧啶	5-氟胞嘧啶
亚麻苦苷酶	苦杏仁甙	氰化物
硝基还原酶	CB1954	硝基苯胺
Cyp1A2	对乙酰氨基酚	毒性代谢产物
超氧化物歧化酶	辐射	DNA 损害

表 41.4 能够与肿瘤有选择性表达的药物激活酶结合的克隆基因及它们的催化物

选择性基因	肿瘤
甲胎蛋白	肝癌，生殖细胞肿瘤
PSA	前列腺癌
甲状腺球蛋白	甲状腺癌
酪氨酸酶	黑色素瘤
癌胚抗原	胃肠肿瘤等
多形上皮细胞粘液素	乳腺癌
神经烯化醇	小细胞肺癌
c-erbB2	乳腺癌和胃肠道肿瘤

基因免疫治疗

尝试增强对肿瘤微弱的天然免疫原性，如在分子水平上的抗原识别、加工和呈递的越来越清楚的认识，特别是对抗原刺激的效应因子（T细胞）本质的认识。

目前正在对大量的方法进行评价：

- 用重组的细胞因子的全身免疫治疗具有肿瘤反应率低而且

以高度的全身毒性为代价。依靠将细胞因子基因插入体外培养的肿瘤浸润淋巴细胞（tumour-infiltrating lymphocytes，TILs），将小剂量的细胞因子传递到肿瘤部位。T细胞的这种抗肿瘤效用是随着 TNF 和 IL-2 基因的转移而得以促进

- 在体外培养的肿瘤细胞转导同样的细胞因子、等位基因 HLA 或是编码刺激因子的基因，如 B7 基因家族，然后重注入体内（在移除恶性的照射后），使得 T 细胞对肿瘤抗原的识别能力得到增强。能够识别肿瘤特异抗原的 CTLs 存在于细胞表面。受局部分泌而转导的细胞因子产物得以诱导而扩增、定位并破坏肿瘤细胞
- 多聚核苷酸（裸露的 DNA）疫苗（以前的疫苗包括多肽、完整的肿瘤细胞或是肿瘤细胞溶解产物）具有巨大的治疗潜力。有利于肿瘤细胞内表达惟一的肿瘤蛋白的基因传递，（例如 KARS 或是淋巴细胞单独型抗原）可能导致 MHC Ⅰ型 CD8+的反应及 CTLS 的增生活化，而不是由外源性多肽诱导的 MHC Ⅱ 型 CD4+低效的反应。这可能打破对肿瘤的免疫耐受，并引发肿瘤特异反应。DNA 治疗的目标如下表

表 41.5　DNA疫苗策略的目标

目标	抗原类型	相关肿瘤
p53	突变的肿瘤抑癌基因	>50%人类肿瘤
RAS	突变的肿瘤基因产物	>10%人类肿瘤
		>80%胰腺癌，结直肠癌
ERBB2	促生长因子受体	乳腺癌，卵巢癌，胃癌，胰腺癌，B 细胞淋巴瘤
HPVE6，E7	病毒基因产物	宫颈癌
$P210^{BCR/ABL}$	突变肿瘤基因产物	慢性骨髓性白血病
MAGE-1	胚胎基因产物	黑色素瘤，乳腺癌
酪氨酸酶	正常变异抗原	>50%黑色素瘤

这种方法的局限性在于可作为分子目标的肿瘤特异抗原的量太少。大多数的目标抗原都是肿瘤相关（例如正常的细胞基因不适宜在肿瘤中表达）和缺少激活 T 细胞的抗原决定族。然而，编码 HPV16 和 18 的 E6 和 E7 蛋白基因传递，在进展期子宫颈癌病人中出现了抗体和 HPV T细胞的反应。

- 树突状细胞是有力的抗原加工和提呈细胞，对于在自体免疫性疾病和抗肿瘤免疫中，对感染抗原产生原始的 MHC 限定的 T 细胞免疫是至关重要的。近期技术的进展可以应用细胞因子实现外周血液和骨髓的体外扩增。培养的树突状细胞能够获取异体抗原（肿瘤抗原、疫苗或 RNA），或可能使用物理或病毒的基因转移方法实现编码肿瘤抗原基因的转化，接着把它呈递给可诱导抗肿瘤效应的 T 细胞

早期的临床试验，包括了树突状细胞结合自身抗原治疗复发的 B细胞淋巴瘤或结合整个肿瘤溶解物质治疗黑色素瘤，在这两种情况下，已经证实抗原免疫。

反义 DNA 低聚体治疗：阻断基因表达

- 短的（10～50 碱基）合成的核酸序列
- 对特定 DNA或 RNA 的补充
- 容易进入所有细胞
- 专门针对个体肿瘤抗原
- 可能产生向下调节
- 能够抑制单个基因的转录或翻译
- 激发 RNA 酶 H 引发抑制
  - ——目标 RNA 的退化
  - ——mRNA 前体的过程受到阻滞
- 例如——胰腺肿瘤 （HRAS）
  - ——前列腺肿瘤细胞序列（阻断 *bcl-2* 表达）
- 缺点——有效性低
  - ——特异性差
  - ——可能增加细胞侵犯
- 最初在淋巴瘤与急性髓细胞白血病患者的试验结果令人鼓舞

遗传标记

在肿瘤活检中将外源标记基因插入细胞中，并且在治疗之前取代这些标记的肿瘤细胞，能够在化疗之后提供一个敏感的新的微小残余肿瘤指示物。NeoR 是代谢氨基糖苷类的酶，即 G418，在灌注前先在离体培养中以逆转录病毒方式转导到急性髓细胞白血病和神经胶质瘤病人净化的骨髓。在这些复发的肿瘤病人中，只要用 PCR 检测到 10^6 细胞有一个表达 NeoR 基因，预示着净化过程的失败。

未来治疗方向

最初的研究表明肿瘤的基因治疗是安全的和可行的，但是由于目前的基因传递技术低效而受阻。目前，肿瘤治疗中的基因治疗的确切地位可能被限制在辅助或姑息治疗，而不是试图去消除肿瘤。它也可能是有效的遗传标记，或是能增强肿瘤对化疗或是放疗的敏感性。

在这一领域的迅速进步应该对潜在的新的毒性做出评价。DNA 的转移可能会激发抗 DNA 抗体反应，与那些自体免疫性疾病反应类似。病毒载体的使用可能与插入突变和导致肿瘤基因的激活有关，而抗病毒免疫和有复制能力的病毒繁殖相联系。

推荐阅读

Crystal, R.G. (2001) Adenoviral vectors in the gene therapy of cancer. *Clin Can Res* 7, W 836A Suppl 5.

Huber, B., Austin, E., Davis, S., Richards, B. and Good, S. (1994) Metabolism of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil in human colorectal tumour cells transduced with the cytosine deaminase gene: significant antitumour effects when only a small percentage of tumour cells express cytosine deaminase. *Proc Nat Acad Sci USA* 91, 8302–6.

Xu, G., McLeod, H.L. (2001) Strategies for enzyme/prodrug cancer therapy. *Clin Can Res* 7, 3314–24.

（石安辉译　肖绍文校）

第七部分

附录

附录一：NCIC 常见毒性反应分级标准　*479*

附录二：体表面积换算图　*494*

附录一：NCIC 常见毒性反应分级标准

（1991 年 5 月修订）

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
过敏	无	短暂的出疹和药物热<38℃	风疹、药物热≥38℃和轻度支气管痉挛	血清病和支气管痉挛，需要肠外药物治疗	过敏症
血液/骨髓					
白细胞(10^9/L)	≥4.0	3.0～4.9	2.0～2.9	1.0～1.9	<1.0
血小板(10^9/L)	正常	75.0～正常	50.0～74.9	25.0～49.9	<25.0
血红蛋白(g/dl)	正常	10.0～正常	8.0～9.9	6.5～7.9	<6.5
粒细胞(即：中性+碱性+酸性)(10^9/L)	≥2.0	1.5～1.9	1.0～1.4	0.5～0.9	<0.5
淋巴细胞(10^9/L)	≥2.0	1.5～1.9	1.0～1.4	0.5～0.9	<0.5
出血(临床)(包括鼻出血和月经出血等)	无	轻度，不需要输血(包括青紫和血肿)	总体每次需要1～2个单位的输血	总体每次需要3～4个单位的输血	大量，每次需要>4个单位的输血
心血管					
动脉	无	—	—	短暂事件	长期事件

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
静脉	无	浅表	深静脉血栓，不需要抗凝治疗	深静脉血栓，需要抗凝治疗	肺栓塞
心律失常	无	无症状，短暂，不需要治疗	反复或持续，不需要治疗	需要治疗	需要监测，或低血压，或室性心动过速，或纤颤
水肿	无	1+或只有夜间水肿	2+或整日水肿	3+	4+，全身水肿
功能	无	无症状，静息射血分数<20%的基线值	无症状，静息射血分数>20%的基线值	轻度充血性心衰，对治疗有反应	重度或难治的充血性心衰
高血压	无或没有变化	无症状，短暂增加>20mmHg(舒张压)或>150/100*(如果先前正常)；不需要治疗	反复发作或持续或有症状，增加>20mmHg(舒张压)或>150/100*(如果先前正常)；不需要治疗	需要治疗	高血压危象

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
低血压	无或没有变化	变化，但是不需要治疗(包括短暂的体位性低血压)	需要短暂液体治疗或其他的治疗，但不需要住院治疗	需要治疗和住院；48小时内缓解	需要治疗和住院；需要治疗大于48小时
缺血	无或没有变化	非特异的T波变平	无症状，ST和T波改变提示缺血	心绞痛，无梗塞的证据	急性心肌梗塞
胸痛	无	轻度	中度	重度	危及生命
心包疾病	无	无症状积液，不需要治疗	心包炎(摩擦感，ECG改变，胸痛)	有症状积液，需要引流	填塞，必须立即引流，或限制性心包炎需要手术
凝血					
纤维蛋白原	正常	0.99～0.75×N	0.74～0.5×N	0.49～0.25×N	≤0.24×N
凝血酶原时间	正常	1.01～1.25×N	1.26～1.5×N	1.51～2.00×N	>2.00×N
部分促凝血酶原激酶时间	正常	1.01～1.66×N	1.67～2.33×N	2.34～3.00×N	>3.00×N

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
内分泌					
闭经	无	≥3months	—	—	—
类库欣综合征	无	轻度	明显	—	—
潮红	无	轻度或不超过1次/天	中度且>1次/天	经常干扰正常生活	—
女子的男性化	正常	轻度	明显	—	—
性功能	正常	正常功能减退	—	功能丧失	—
流感样症状					
关节痛	无	轻度	中度	重度	—
出汗	无	轻度	中度	重度	—
非感染性发热(包括药物热)	无	37.1～38.0℃	38.1～40.0℃	>40.0℃小于24小时	>40.0℃大于24小时
	由药物过敏引起的发热应该归入**过敏**。非过敏性药物热(例如生物性)应该被归为**流感样症状**。如果发热是由感染造成,归为**感染**				

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
花粉热(包括打喷嚏,鼻塞,后鼻滴涕)	无	轻度	中度	重度	—
疲劳(嗜睡,不适)	无	轻度,减少1个ECOG水平	中度,减少2个ECOG水平	重度,减少3个ECOG水平	—
肌痛	无	轻度	中度	重度	—
畏冷或寒颤(3级包括青紫)	无	轻度或短暂	明显和/或迁延	青紫	—
胃肠道					
食欲减退	无	轻度	中度	重度	—
食欲增加	无	轻度	中度	—	—
腹泻	无	与治疗前比较增加2～3次排便/天	增加到4～6次排便/天,或夜间排便	增加7～9次排便/天或失禁;吸收不良	增加≥10次排便/天或大体上血便,或需要肠外营养

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
吞咽困难/食道炎/吞咽疼痛	无	吞咽疼痛或吞咽困难，不需要治疗，或者是食道镜发现无痛性溃疡	吞咽疼痛或吞咽困难，需要治疗	吞咽疼痛或吞咽困难，治疗后仍超过14天	吞咽疼痛或吞咽困难，体重下降10%，脱水，需要住院治疗
口腔干燥	无	轻度	中度	重度	—
肠瘘	无	—	—	需要干预	需要外科手术
烧心(包括消化不良)	无	轻度	中度	重度	—
恶心	无	能吃	经口摄入明显减少，但仍能吃	没有明显的摄入	—
小肠梗阻	无	—	间断的，不需要干预	需要干预	需要手术
疼痛/绞痛(腹部)(包括直肠痛)	无	轻度	中度	重度	—

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
直肠炎	无	—	里急后重或溃疡经治疗后缓解	里急后重或溃疡或其他治疗经治疗后不缓解	粘膜坏死伴出血或其他危及生命的情况
口腔炎	无	无痛的溃疡或红斑,或轻度疼痛	疼痛性红斑、水肿或溃疡,但能进食	疼痛性红斑、水肿或溃疡需要治疗,不能进食	直肠炎、粘膜坏死和/或需要肠内外营养支持
味觉改变	无	轻度	中度	重度	—
胃炎/溃疡	无	需抗酸剂治疗	需要积极治疗或非外科治疗	胃肠道溃疡需要外科治疗,不能控制	穿孔/出血经内科处理
呕吐	无	24小时内一次	24小时内2～5次	24小时内6～10次	24小时内＞10次,需要肠外营养
泌尿生殖系统					

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
膀胱改变	无	轻度上皮萎缩或轻度毛细血管扩张	广泛的毛细血管扩张	严重、广泛的毛细血管扩张(常有瘀斑)或膀胱容积减少(<15ml)	坏死,或挛缩膀胱(容量<100ml),或纤维化/瘘
肌酐	正常	<1.5×N	1.5～3.0×N	3.1～6.0×N	>6.0×N
膀胱炎(非细菌性)	无	轻度症状不需要干预	症状经治疗能完全缓解	症状经治疗不能缓解	严重(危及生命)膀胱炎
	尿道感染应归入**感染**,而不是**泌尿生殖系统**				
排尿困难	无	不需要治疗	需要治疗	—	—
瘘	无	—	—	是	—
尿频	无	尿频或夜尿程度为治疗前2倍	尿频或夜尿<1次/小时	尿频伴尿急和夜尿≥1次/小时	—
血尿	无	仅为镜下	可见,无血凝块	可见,有血凝块	需要输血
	由血小板减少引起的血尿应该归入**出血**,而不是**泌尿生殖系统**				

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
尿道梗阻	无	单侧,不需要外科治疗	双侧,不需要外科治疗	不完全双侧,但需要支架、肾造瘘、置管或外科手术	完全双侧梗阻
蛋白尿	没有变化	1+年或<0.3g%或<3g/L	2~3+年或0.3~1.0g%或3~10g/L	4+年或>1.0g%或>10g/L	肾病综合症
肝脏					
碱性磷酸酶或5'核苷酸酶	正常	≤2.5×N	2.6~5.0×N	5.0~20.0×N	>20.0×N
SGOT	正常	≤2.5×N	2.6~5.0×N	5.1~20.0×N	>20.0×N
SGPT	正常	≤2.5×N	2.6~5.0×N	5.1~20.0×N	>20.0×N
胆红素	正常	—	<1.5×N	1.5~3.0×N	>3.0×N
肝脏(临床)	与基础情况相比没有变化	—	—	昏迷前期	肝昏迷
LDH	正常	<2.5×N	2.6~5.0×N	5.1~20.0×N	>20.0×N

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
感染					
感染	无	轻度,无需治疗	中度感染,局限感染需要积极治疗	严重,全身感染需要肠外治疗,位置特定	危及生命的脓肿,位置特定
粒细胞减少发热	无	—	—	有	—
	由**药物过敏**造成的发热应该归入**过敏**。**非过敏性药物热**(例如生物性)应该归入**流感样症状**。如果发热是由于感染造成,仅归入**感染**				
代谢					
淀粉酶	正常	<1.5×N	1.5～2.0×N	2.1～5.0×N	>5.1×N
高钙血症	<2.64mmol/L	2.64～2.88	2.89～3.12	3.13～3.37	≥3.37
低钙血症	>2.10mmol/L	2.10～1.93	1.92～1.74	1.73～1.51	≤1.50
高血糖	<6.44mmol/L	6.44～8.90	8.91～13.8	13.9～27.8	>27.8或酮症酸中毒
低血糖	>3.35mmol/L	3.03～3.55	2.19～3.02	1.66～2.18	<1.66

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
低钾血症	没有改变或>3.5mmol/L	3.1～3.5	2.6～3.0	2.1～2.5	≤2.0
低镁血症	>0.70mmol/L	0.70～0.58	0.57～0.38	0.37～0.30	≤0.29
低钠血症	没改变或>135mmol/L	131～135	126～130	121～125	≤120
神经系统					
小脑	无	轻度不协调和轮替运动障碍	意向震颤，辨距不良，语言含混，眼球震颤	运动性共济失调	小脑坏死
便秘	无或没有改变	轻度	中度	严重	肠梗阻>96小时
脑皮质(包括昏睡)	无	轻度昏睡	中度昏睡	严重昏睡，意识混乱，定向障碍，幻觉	昏迷，突然发作，中毒性脑病
眩晕	无	轻度	中度	重度(包括昏倒)	—
锥体外系/不随意运动	无	轻度激惹(包括躁动)	中度激惹	颈项强直、动眼危相和严重激惹	—

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
头痛	无	轻度	中度或重度但短暂	不缓解或严重	—
听觉	无或没有改变	无症状、听力计显示听力损失	耳鸣	听力损失影响功能但是可以采用助听器矫正	无法矫正的耳聋
失眠	无	轻度	中度	重度	—
情绪	没有改变	轻度焦虑或抑郁	中度焦虑或抑郁	重度焦虑或抑郁	有自杀倾向
运动	没有改变	主观虚弱,但没有客观发现	轻度客观虚弱,没有明显功能受损	客观虚弱,有功能受损	麻痹
个性改变	没有改变	改变,但对患者或其家庭不造成损害	对患者或其家庭造成损害	对他人或自身造成损害	精神疾病
感觉	没有改变	感觉异常,深腱反射消失(包括刺痛感)	轻重度客观感觉丧失,中度感觉异常	感觉丧失,感觉异常影响功能	—

续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
视觉	没有改变	视觉模糊	—	有症状的部分视觉丧失	失明
眼部					
结膜炎/角膜炎	无	红斑或球结膜水肿不需要激素或抗生素	需要激素或抗生素	角膜溃疡或明显混浊	—
干眼	正常	轻度	需要人工泪液	严重	需要摘眼
青光眼	没有改变	—	—	是	
肺部					
一氧化碳弥散能力(DLCO)	>90%术前值	降低到术前值的76%～90%	降低到术前值的51%～75%	降低到术前值的26%～50%	≤术前值的25%
咳嗽	无	轻度	中度	重度	—
肺水肿	无	—	院外治疗	院内治疗	需要插管

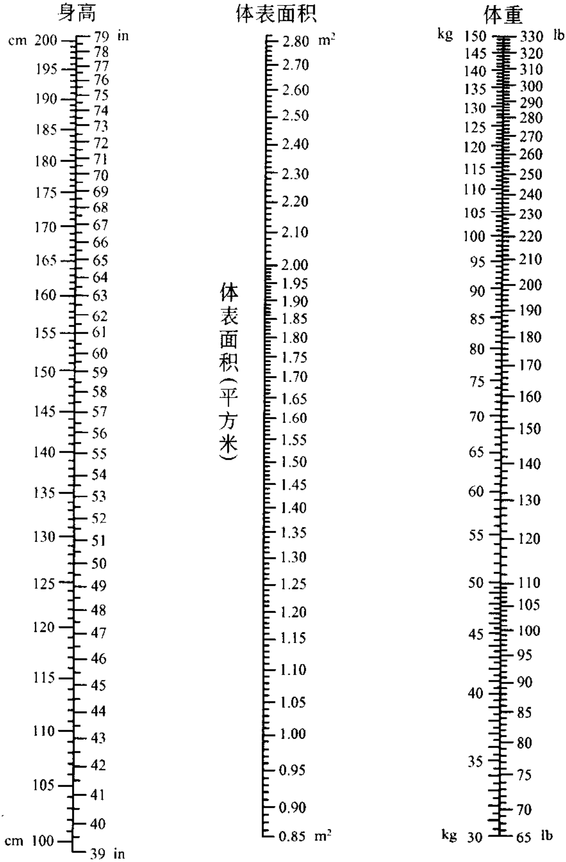
续表

	0级	1级(轻度)	2级(中度)	3级(重度)	4级(危及生命)
肺纤维化	无	影像学改变,没有症状	—	改变,有症状	—
肺炎(非感染性)	正常	影像学改变,有症状不需要激素治疗	需要激素治疗	需要吸氧	需要辅助通气
SOB(呼吸困难,包括喘息)	无或没有改变	无症状,有肺功能异常	呼吸困难,没有明显费力	呼吸困难,可正常活动	静息时呼吸困难
皮肤					
脱发	无	轻度	明显或全部头发脱落	全部体毛脱落	—
皮肤改变	无	严重色素沉着	萎缩	皮下纤维化	溃疡或坏死
脱皮	无	干性脱皮	湿性脱皮	融合性湿性脱皮	—
面色潮红	无	轻度	中度	重度	—

续表

	0 级	1 级(轻度)	2 级(中度)	3 级(重度)	4 级(危及生命)
局部毒性(静脉注射位置反应)	无	疼痛	疼痛和肿胀，炎症或静脉炎	溃疡	需要整形外科治疗
皮疹/瘙痒(非过敏)	无或没有改变	无症状散在斑点或丘疹或红斑	有瘙痒等症状的散在斑点或丘疹或红斑	全身症状的散在斑点或丘疹或小疱疹	剥脱样皮炎或溃疡性皮炎
体重					
体重增加	<5%	5.0%～9.9%	10.0%～19.9%	≥20%	—
体重下降	<5%	5.0%～9.9%	10.0%～19.9%	≥20%	—

附录二：体表面积换算图



（张连海译　季加孚校）